

# TEMAS 81

INVESTIGACIÓN  
**Y** CIENCIA

Edición española de Scientific American

InvestigacionyCiencia.es

DESARROLLO

Cómo modifica  
el ambiente  
el ADN

BIOLÓGIA MOLECULAR

El efecto de la  
organización de  
la cromatina

CEREBRO

El epigenoma en  
las enfermedades  
mentales

SALUD

¿Se heredan las  
huellas del estrés  
y la contaminación?

6,90 EUROS

# EPIGENÉTICA

La herencia más allá  
de los genes



3.º TRIMESTRE 2015





1995



2015



# 20 años de la colección TEMAS



Celebramos este aniversario con un **número especial** dedicado a algunas de las ideas que han marcado el rumbo de la física fundamental durante las últimas décadas.

Adquiérello en

[www.investigacionyciencia.es](http://www.investigacionyciencia.es)

Tel: 934 143 344 email: [administracion@investigacionyciencia.es](mailto:administracion@investigacionyciencia.es)

## Epigenética

### BASES GENÉTICAS

---

**4 La vida interior del genoma**

*Tom Misteli*

**12 Evolución de la cromatina**

*Gregory A. Babbitt*

**20 El papel clave de las histonas**

*Rodrigo González Romero, Juan Ausió, Josefina Méndez y José M. Eirín López*

**28 La función reguladora del genoma**

*Rafael R. Daga, Silvia Salas-Pino y Paola Gallardo*

**36 La impronta genética**

*Randy L. Jirtle y Jennifer R. Weidman*

**44 El nacimiento de la epigenética**

*W. Wayt Gibbs*

### EFFECTOS DEL AMBIENTE

---

**52 Un nuevo tipo de herencia**

*Michael K. Skinner*

**60 La regulación génica del comportamiento social de las abejas**

*Mireia Jordà y Miguel A. Peinado*

**64 Epigenética, temperatura y sexo**

*Francesc Piferrer*

**66 Origen fetal de las enfermedades**

*Josep C. Jiménez Chillarón*

**68 Entre la herencia y la experiencia**

*Christian Wolf*

### EPIGENOMA Y MENTE

---

**74 Interruptores ocultos en la mente**

*Eric J. Nestler*

**82 El estrés deja su huella molecular**

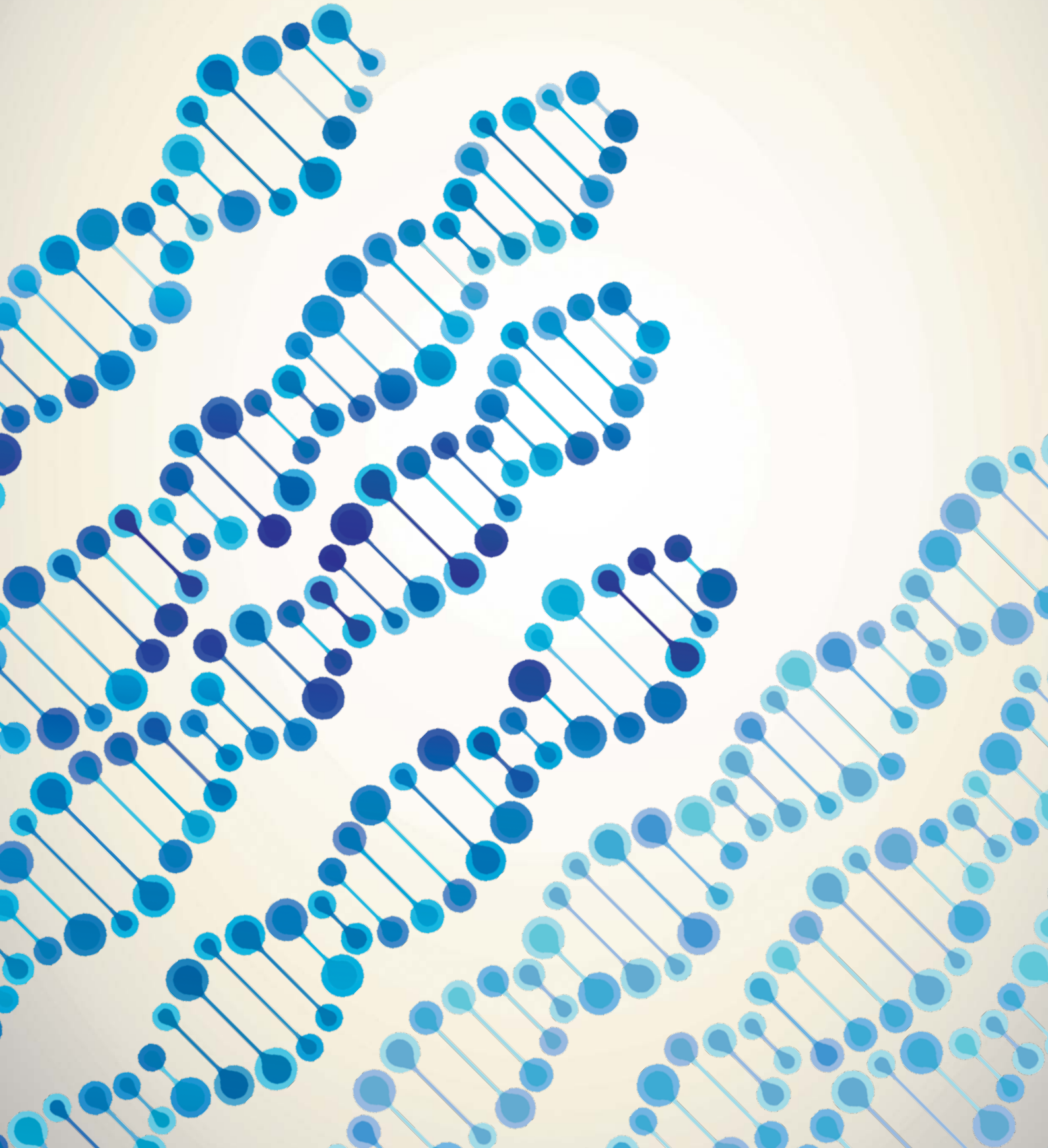
*Eric J. Nestler*

**88 La singularidad de cada cerebro**

*Fred H. Gage y Alysson R. Muotri*



# BASES GENÉTICAS







Artículo publicado en  
*Investigación y Ciencia*  
n.º 415

BASES GENÉTICAS

# LA VIDA INTERIOR DEL GENOMA

La forma en que los genes se organizan y desplazan en el núcleo celular determina en gran medida el funcionamiento de los mismos, sea este normal o patológico

*Tom Misteli*

## EN SÍNTESIS

**Los cromosomas** no se distribuyen de forma aleatoria en el núcleo, sino que tienden a ocupar posiciones concretas.

**Esta organización nuclear** refleja el estado funcional de cada cromosoma y de los genes que alberga. La organización puede variar según la actividad de la célula y durante la enfermedad.

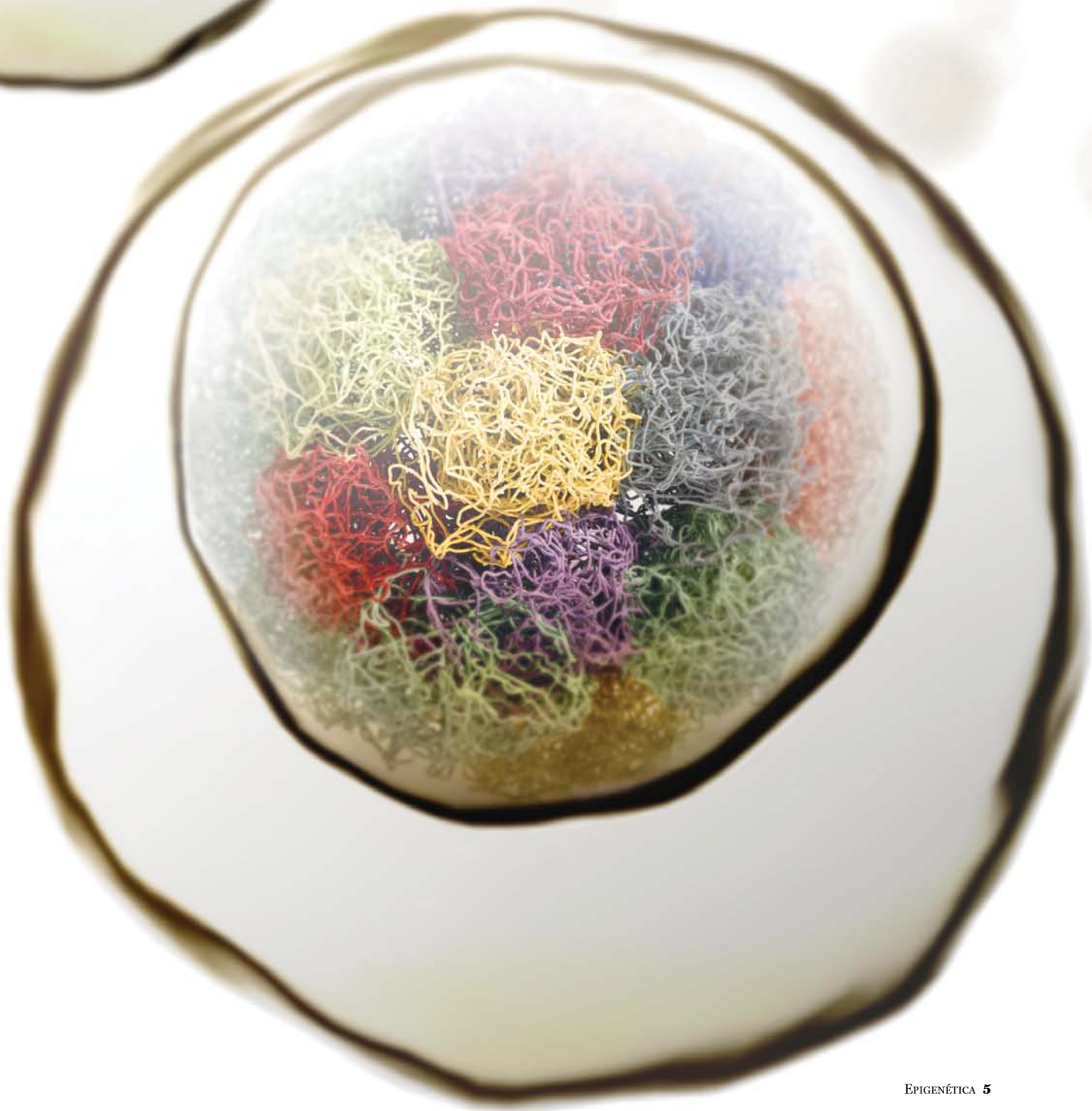
**La descripción** de la posición de los genes en el núcleo y la modificación de esta en condiciones diversas está arrojando luz sobre el funcionamiento de las células normales y el origen de algunas enfermedades, como el cáncer.







**LOS CROMOSOMAS** de una célula en división (*izquierda*) están duplicados y ofrecen un aspecto compacto. Sin embargo, durante el resto del tiempo se hallan separados y más expandidos (*abajo*). Hasta la reciente llegada de las técnicas de «pintado cromosómico» resultaba muy difícil distinguir un cromosoma expandido de otro.





**H**ACE MÁS DE DIEZ AÑOS, LA PUBLICACIÓN DE LA SECUENCIA DEL GENOMA humano proporcionó al mundo las bases sobre las que se construía un ser humano. Pero del mismo modo que una lista de piezas de automóvil no nos indica el funcionamiento del motor, la secuencia genómica completa (la lista de «letras» del ADN que forma los cromosomas de las células humanas) no nos reveló la manera en que el genoma dirige la actividad cotidiana de nuestras células o controla el desarrollo de un óvulo fecundado hasta convertirse en un adulto funcional.

Para abordar esa cuestión, junto con investigadores del nuevo campo de la biología celular genómica, estamos estudiando la disposición de los cromosomas, y los genes que albergan, en el espacio tridimensional del núcleo, así como el efecto de esa organización en su funcionamiento.

Mediante nuevas técnicas de obtención de imágenes tridimensionales que nos permiten desentrañar el interior de la célula viva, hemos descubierto un ecosistema tremendamente dinámico. En el núcleo, los cromosomas interactúan físicamente con cromosomas vecinos, los genes de esos cromosomas migran a distintos lugares nucleares según su cometido y las moléculas que regulan la actividad génica se congregan en bulliciosas centralitas. Los hallazgos recientes nos ofrecen conocimientos de primera mano sobre la función del genoma en el mantenimiento de nuestra salud y el origen de algunas enfermedades, entre ellas ciertos tipos de cáncer; también pueden dar lugar a nuevos métodos para el diagnóstico de enfermedades.

#### **CUESTIONES PRELIMINARES**

Los recientes progresos son el resultado de descubrimientos llevados a cabo en la década de los ochenta. Por aquel entonces, se sabía que los cromosomas sufrían una intensa condensación durante la división celular, momento en que adoptaban la forma característica de reloj de arena. También se había observado en ellos una estructura más relajada cuando las células realizaban sus funciones normales y no se estaban dividiendo. Ese aspecto laxo hacía difícil la distinción entre cromosomas aunque se utilizaran los mejores microscopios. Se aceptaba la idea de que, en las células que no se estaban dividiendo, los cromosomas se entremezclaban igual que espaguetis amontonados en un bol.

Esa era la opinión prevaleciente a pesar de que existían algunos indicios en contra. A principios del siglo xx, el citólogo Theodor Boveri rechazó el «modelo de los espaguetis» para definir la organización de los cromosomas. Basándose en estudios de un gusano cilíndrico que infecta a los caballos, dedujo que, aunque los cromosomas experimentan cambios de tamaño y forma durante la vida de una célula, cada uno de ellos ocupa una región distinta y bien definida en el núcleo. Denominó «territorios cromosómicos» a las regiones habitadas por los distintos cromoso-

mas. Pero como resultaba difícil observar estos últimos —y dado que los gusanos cilíndricos de Boveri no constituían un sistema experimental habitual—, su concepto de territorios cromosómicos permaneció ignorado durante largo tiempo.

Las pruebas experimentales que respaldaron la idea de los territorios cromosómicos no llegaron hasta que los hermanos Thomas y Christoph Cremer desarrollaron un método para marcar y visualizar el material genético de una pequeña región del núcleo. A principios de los años ochenta, demostraron que cuando un rayo láser incide sobre el ADN en una determinada región del núcleo, solo unos pocos cromosomas resultan marcados. Si el ADN nuclear se hallase tan amontonado como se creía, cada pulso de rayo láser habría incidido sobre un número mucho mayor de cromosomas.

Pocos años después, los investigadores perfeccionaron un método más colorido y mejor dirigido para marcar y visualizar cromosomas enteros. Mediante la técnica de «pintado cromosómico» se añadía un marcador fluorescente a secuencias de letras del ADN de cromosomas individuales. Cada cromosoma se marcaba con una molécula fluorescente distinta para poder determinar su ubicación. Estos estudios demostraron claramente que los cromosomas se presentaban en el núcleo como entidades discretas, ocupando un espacio separado de los demás.

Ese descubrimiento abrió numerosos interrogantes que hoy en día se están abordando. ¿Se reparten los cromosomas de manera aleatoria por todo el núcleo? ¿O tienen un lugar asignado en el mismo? Y lo que es más importante, ¿afecta su posición a la actividad de los genes que albergan?

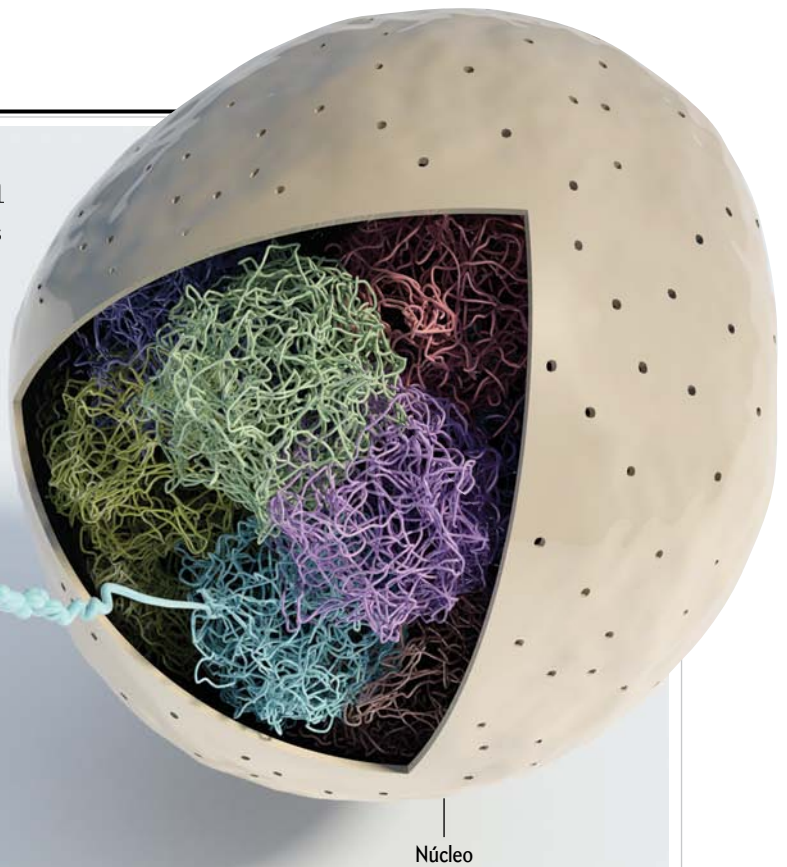
#### **AFINIDAD ENTRE CROMOSOMAS**

Ahora sabemos que cada cromosoma tiende a ocupar una posición concreta en el núcleo. En los leucocitos humanos, el cromosoma 18 suele hallarse pegado a la pared externa del núcleo, mientras que el cromosoma 19 prefiere permanecer en el centro; entre tanto, el cromosoma 7 tiende a quedarse flotando entre los dos. La predilección de cada cromosoma por una posición más cercana o lejana a la periferia nuclear crea distintos grupos de cromosomas afines. Cada cromosoma presenta una serie de vecinos que suele mantener en todas las células, siempre y cuando



## Niveles de organización

Se sabe desde hace tiempo que el ADN de los cromosomas se pliega de formas muy complejas. Ahora se ha demostrado también que cada cromosoma ocupa un territorio específico dentro del núcleo (*micrografía*) y que mientras algunos de ellos prefieren la periferia del núcleo, otros tienden a agruparse cerca del centro. Además, el lugar donde residen los cromosomas y la proximidad entre algunos de ellos pueden afectar enormemente al funcionamiento de las células.



Núcleo

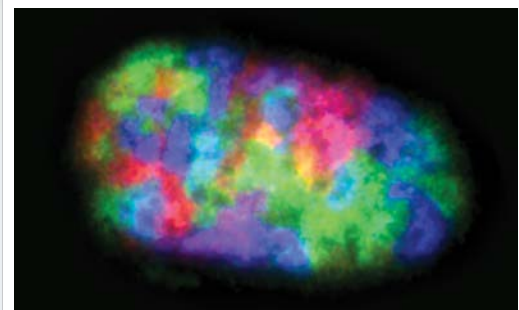
### Arquitectura de un cromosoma

El ADN de cada uno de nuestros 46 cromosomas se halla enrollado en un carrete formado por unas proteínas denominadas histonas; el conjunto se pliega aún más sobre sí mismo. El complejo formado por el ADN y las proteínas recibe el nombre de cromatina. Si se estirase en toda su longitud, el ADN nuclear de todo el organismo humano cubriría la distancia que hay entre el Sol y la Tierra, ida y vuelta, unas 100 veces.

Cromatina

Carrete de histonas

ADN



### Arquitectura de un núcleo

En los últimos 15 años la microscopía avanzada ha refutado la idea tradicional de que los cromosomas se amontonaban en el núcleo de cualquier manera, igual que los espaguetis cocidos en un bol. En esta imagen se observa, en distintos colores, los cromosomas del núcleo de un fibroblasto humano.

estas sean del mismo tipo. En estudios realizados con leucocitos de ratón mi equipo identificó así que el cromosoma 12 se asocia con frecuencia a los cromosomas 14 y 15.

Sin embargo, las posiciones de los cromosomas no son inmutables. Mi laboratorio descubrió que los cromosomas se distribuían de manera distinta en diversos tipos celulares. Otros investigadores han demostrado que esas posiciones varían durante el desarrollo y en la enfermedad. Y no solo eso, el lugar donde reside un cromosoma parece influir en la activación o desactivación de los genes que contiene.

Tal efecto se dedujo tras observar un cambio de actividad de los genes al modificar estos su posición, como sucedió durante el estudio del gen *GFAP*. Por lo general, los astrocitos, células del cerebro con forma de estrella, poseen una copia activa de ese gen

(la que sintetiza la proteína codificada) y una copia silente, inactiva. En mi laboratorio, Takumi Takizawa descubrió que normalmente la versión silente se ubica en la periferia del núcleo, mientras que la copia activa reside en el interior de este. Otros expertos han descubierto un posicionamiento similar en los genes que codifican los anticuerpos defensivos, o inmunoglobulinas, que segregan los leucocitos ante un organismo invasor. En los leucocitos en estado de alerta por la presencia de células foráneas, la región del cromosoma que alberga al gen *IGH* (que codifica uno de los componentes de la inmunoglobulina) tiende a desplazarse hacia el centro del núcleo. Estos descubrimientos han puesto de manifiesto una sencilla regla sobre la manera en que la posición de un gen influye en su propia función: con frecuencia, los genes situados en la periferia del núcleo son inactivos.

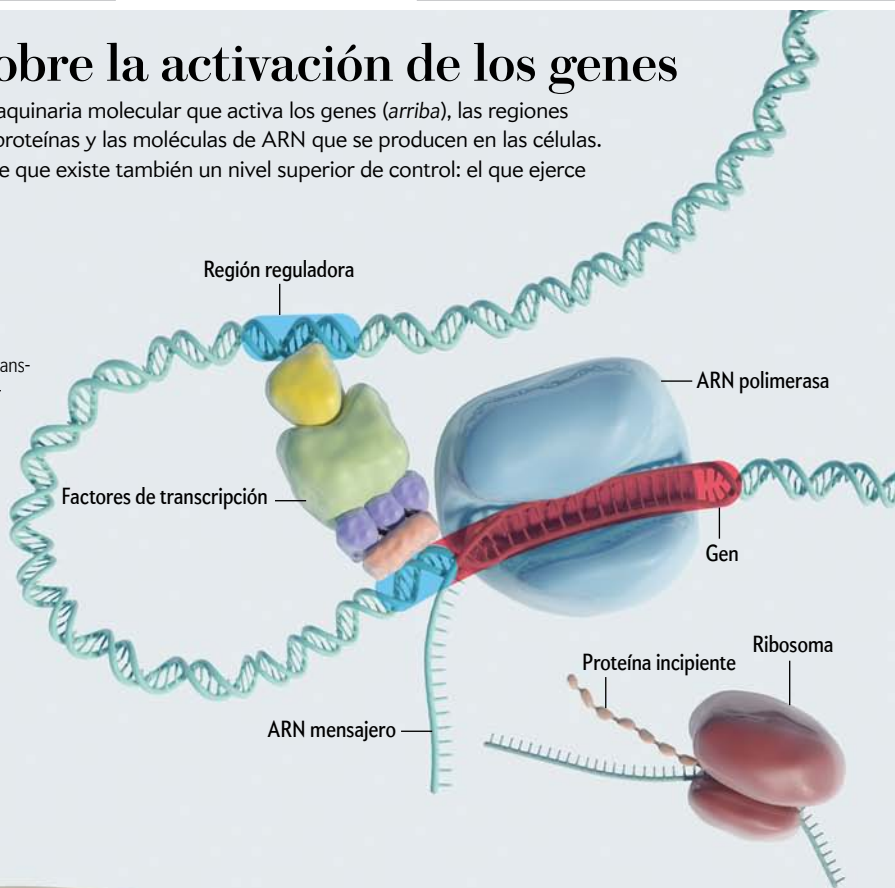


# Nuevas pistas sobre la activación de los genes

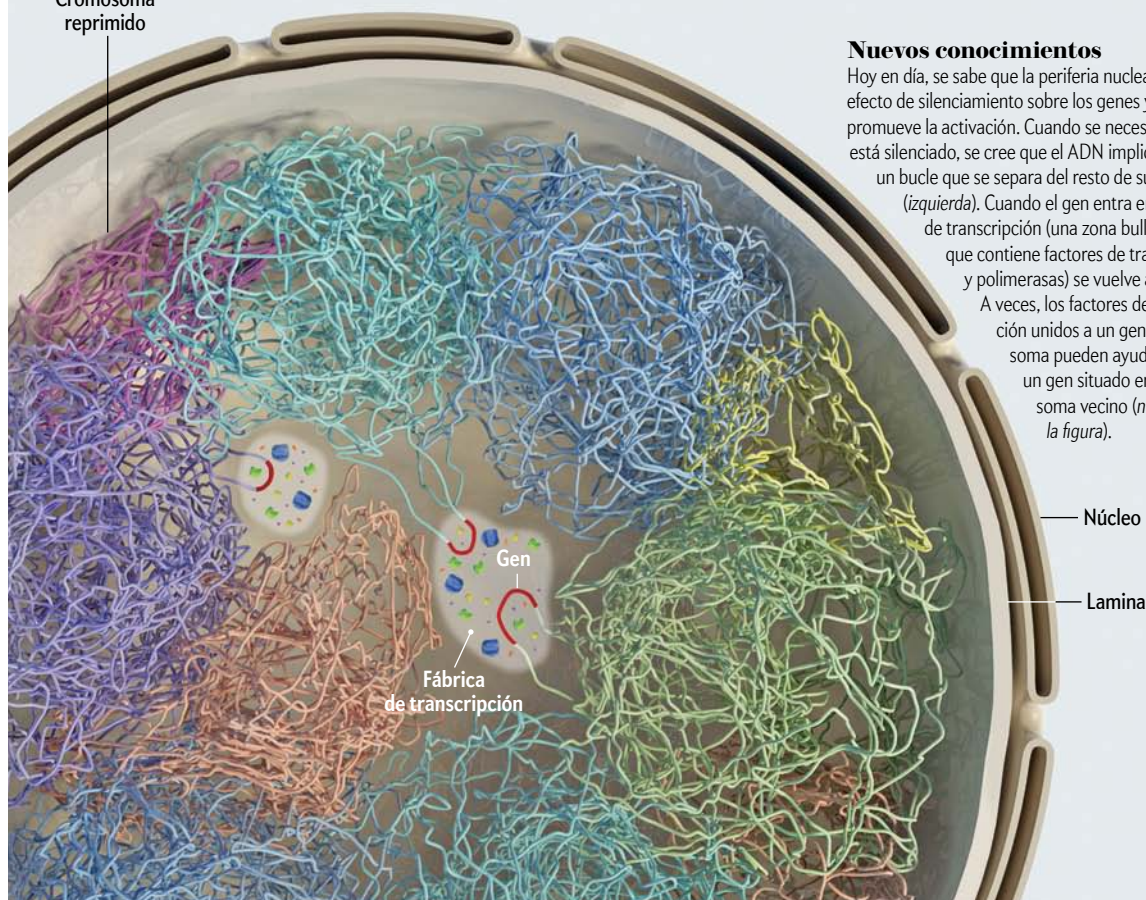
Desde hace años se conoce bien la maquinaria molecular que activa los genes (*arriba*), las regiones de los cromosomas que codifican las proteínas y las moléculas de ARN que se producen en las células. Hoy, gracias a nuevas técnicas, se sabe que existe también un nivel superior de control: el que ejerce la arquitectura del núcleo (*abajo*).

## Aspectos básicos de la activación génica

Un gen se activa, o se expresa, después de que ciertas proteínas, los factores de transcripción, se reúnan en las regiones reguladoras del gen. Ello permite a las enzimas ARN polimerasas transcribir las letras del código genético, los nucleótidos, a copias de ARN móviles. En el caso de genes que codifican proteínas, las moléculas de ARN mensajero migran hacia el citoplasma, donde los ribosomas las traducen a las proteínas especificadas.



Cromosoma reprimido



## Nuevos conocimientos

Hoy en día, se sabe que la periferia nuclear ejerce un efecto de silenciamiento sobre los genes y que el centro promueve la activación. Cuando se necesita un gen que está silenciado, se cree que el ADN implicado forma un bucle que se separa del resto de su cromosoma (*izquierda*). Cuando el gen entra en una fábrica de transcripción (una zona bulliciosa que contiene factores de transcripción y polimerasas) se vuelve activo.

A veces, los factores de transcripción unidos a un gen de un cromosoma pueden ayudar a activar un gen situado en un cromosoma vecino (*no se indica en la figura*).

Núcleo

Lamina

¿Habría algo en las regiones externas del núcleo que favorezca el silenciamiento génico? Uno de los primeros indicios de que podría ser así se remonta a los años treinta, cuando se observó que la periferia del núcleo se hallaba revestida de heterocromatina (regiones cromosómicas muy condensadas). Un cromosoma consta de una doble hélice de ADN enrollada en una especie de carrete formado por unas proteínas, las histonas; el conjunto se pliega sobre sí mismo y da lugar a una gruesa fibra, la cromatina. A su vez, las fibras de cromatina se pliegan aún más, con lo que se vuelven más condensadas. La heterocromatina representa una forma de cromatina con un enrollamiento muy compacto, una disposición que tiende a evitar que las proteínas que leen los genes accedan al ADN subyacente.

Por supuesto, esa observación preliminar no permitía esclarecer si la periferia favorecía el silenciamiento o si la cromatina compacta resultaba atraída hacia esas regiones por otros motivos. Pero una serie de experimentos llevados a cabo por diversos laboratorios en 2008 respaldó la primera idea. Cuando los investigadores apartaban a los genes activos de sus posiciones habituales en el núcleo y los anclaban a la membrana nuclear, su actividad se veía, por lo general, reducida. Por tanto, la periferia del núcleo ayuda a mantener el estado silente, por lo menos en algunos genes.

El interior del núcleo, por su parte, también podría contribuir a la función de los cromosomas y genes, cuya actividad se necesita de forma rápida y frecuente. Esa zona aporta conjuntos de conglomerados proteicos, las fábricas de transcripción. Entre ellos se incluyen las polimerasas (enzimas que transcriben el ADN en ARN, que posteriormente se traduce en una proteína), así como factores de transcripción (proteínas que se unen a las regiones reguladoras de los genes y ponen en marcha las polimerasas).

Peter Cook, de la Universidad de Oxford, propuso en 1993 la existencia de esas fábricas, tras darse cuenta de que, en todo momento, el número de genes activos en el núcleo superaba en gran medida al número de lugares en los que las polimerasas se hallaban leyendo genes. Esa pauta podría interpretarse como la agrupación de múltiples genes en centralitas de actividad transcripcional donde se compartirían las polimerasas y los factores de transcripción. La idea ya tenía precedentes: cientos de genes que codifican los ARN ribosómicos (elementos de la maquinaria celular que sintetiza las proteínas) se transcriben de forma conjunta en el nucleolo, una subestructura nuclear lo bastante grande para observarse al microscopio.

### INFLUENCIA EN LA SALUD

La biología celular genómica aún no conoce todas las reglas que gobiernan la actividad de los genes en distintas partes del núcleo. Sin embargo, se ha demostrado que la ubicación de los genes en el núcleo tiene relevancia en el desarrollo normal y la salud.

Un ejemplo llamativo de la reorganización génica durante el desarrollo embrionario procede de los estudios de células madre embrionarias. Estas células son «pluripotentes», es decir, poseen la singular capacidad de diferenciarse en cualquiera de los aproximadamente 220 tejidos especializados del organismo, como las

neuronas, las células sanguíneas o las fibras musculares. A diferencia de las células totalmente diferenciadas, las células madre embrionarias carecen de las amplias regiones de heterocromatina donde los genes se encuentran silenciados. Tampoco poseen laminas, unas proteínas que ayudan a anclar el ADN inactivo a la periferia del núcleo. Como resultado, casi todos los genes de una célula madre presentan un nivel de actividad reducido.

Cuando las células madre embrionarias reciben una señal para diferenciarse, por ejemplo, en células óseas o en neuronas, su arquitectura nuclear se modifica de manera espectacular. Aparecen las laminas, que se unen entre sí y forman un manto estrechamente entrelazado, la lamina nuclear, que se sitúa por debajo de la membrana nuclear. Se cree que esta lamina de soporte mantiene la forma del núcleo y protege a los cromosomas de la presión mecánica externa. Pero también parece estar implicada en la regulación normal de los genes. Los segmentos cromosómicos con menos genes activos contienen cierta proteína estructural que comprime esas regiones y las convierte en heterocromatina; a continuación las une a las laminas de la periferia del núcleo. Ese secuestro hace que las regiones ricas en genes se sitúen más cerca del interior y de la maquinaria que los activa. Por tanto, la aparición de las laminas durante el desarrollo embrionario permite a las células desactivar los genes que ya no hacen falta, que se confinan al extrarradio.

Al observar lo que ocurre cuando hay un defecto en la lamina se refuerza la importancia de la descentralización de determinadas regiones cromosómicas para el funcionamiento correcto de los genes en las células diferenciadas. Las mutaciones en las laminas dan lugar a una serie de enfermedades, como la distrofia muscular, trastornos neurológicos y envejecimiento prematuro. Esas laminopatías resultan inusuales por su amplitud: a diferencia de la mayoría de las enfermedades, en las que una mutación en un gen da lugar a un trastorno concreto, las mutaciones en las laminas originan un espectro muy diverso de patologías. No se sabe con exactitud la manera en que las laminas defectuosas provocan estos trastornos.

Tal vez den lugar a una debilitación de la lamina nuclear, lo que dejaría vulnerable al núcleo frente a fuerzas mecánicas. Como consecuencia, el genoma resultaría dañado y la célula podría perecer. Otra posibilidad sería que las laminas defectuosas perdieran la capacidad de organizar el genoma, con lo que colocarían genes en los lugares erróneos y alterarían su función.

Los estudios que han cartografiado las posiciones de los cromosomas en células de pacientes con laminopatías tienden a respaldar esta última idea. Se ha demostrado así la reubicación aberrante de los cromosomas 13 y 18 (desde la periferia hacia el interior) en células con una mutación asociada a esas patologías. Pero todavía no se ha aclarado si la redistribución de los cromosomas es consecuencia de la enfermedad o constituye uno de los factores que contribuyen a ella.

En algunos tipos de cáncer resulta más claro el papel crucial de la posición cromosómica. A menudo, las células malignas presentan «translocaciones» cromosómicas, una aberración que aparece cuando un fragmento se desprende de un cromosoma y acaba uniéndose a otro. En algunos casos, esas translocaciones provocan un cáncer porque la fusión da lugar a un gen mu-

**Los cromosomas se distribuyen de manera diferente en distintos tipos celulares y a lo largo del desarrollo. El lugar que ocupa un cromosoma parece influir en la activación o desactivación de los genes que contiene**



tante que favorece una proliferación celular excesiva; en otros casos, resultan intrascendentes.

El hecho de que un cromosoma se combine con otro y forme una translocación parece depender de la ubicación de los cromosomas en el núcleo: los cromosomas que se hallan juntos tienden a fusionarse con mayor frecuencia. Consideremos el linfoma de Burkitt. Muchos pacientes con esa enfermedad presentan una translocación entre el gen *MYC*, alojado en el cromosoma 8, y el gen *IGH*, en el cromosoma 14; en contadas ocasiones, *MYC* se transloca con otro gen que también codifica una inmunoglobulina en el cromosoma 2, el gen *IGK*; y aún más raramente se fusiona con el gen *IGL*, situado en el cromosoma 22. En 2003, Jeffrey Roix, de mi laboratorio, descubrió que, dentro del núcleo, la distancia media entre *MYC* y los tres genes con los que se translocaba se correspondía de manera precisa con la frecuencia de la alteración. Ello indica que existe una relación entre la distancia entre los genes y la probabilidad de translocación. A partir de entonces se ha observado esta relación en otros tipos de cáncer.

Mi laboratorio también ha demostrado que cuando un cromosoma se rompe, los extremos dañados permanecen cerca de su sitio y no se alejan mucho de la región donde se situaban antes de la rotura. Esta observación explica la mayor probabilidad de fusión de los cromosomas agrupados en la misma vecindad con respecto a la de los cromosomas distantes. También aclara el hecho de que determinadas translocaciones se observen en un cáncer de un tejido pero no de otro, ya que los cromosomas están distribuidos de distinta forma en los diversos tejidos. Por tanto, resultará más probable que los cromosomas próximos entre sí en las células renales experimenten translocación en los tumores renales que en el cáncer de otros tejidos, como los leucocitos, donde esos cromosomas se hallan más apartados unos de otros.

Uno de los avances más fascinantes en este campo ha sido darse cuenta de que el conocimiento de la posición habitual de los cromosomas en el núcleo podría contribuir a detectar el cáncer. Los experimentos preliminares han demostrado que la ubicación de los genes podría indicar si una célula es cancerosa. En un estudio piloto sobre el cáncer de mama realizado en mi laboratorio, Karen Meaburn ha identificado varios genes con una posición distinta entre las células tumorales y las células de tejido mamario normal. Esos genes resultaron unos buenos marcadores del cáncer de mama, ya que nos permitieron reconocer las muestras de tejido canceroso con una precisión muy elevada. En las células malignas, algunos genes cambian de posición incluso antes de que las células empiecen a funcionar mal. Por tanto, esperamos que algún día los análisis de la posición de los genes se conviertan en una poderosa herramienta molecular que ayude a diagnosticar el cáncer en etapas muy tempranas.

#### EL NÚCLEO AUTOORGANIZADO

El enigma fundamental de la biología celular genómica es saber lo que determina la posición de un gen o de un cromosoma en el núcleo ¿Cómo saben los genes y los cromosomas hacia dónde ir? y ¿cómo consiguen llegar hasta allí a medida que las células donde residen se van diferenciando y especializando en los diversos tejidos?

Se ha planteado que las secuencias cromosómicas podrían ser escoltadas por una maquinaria celular específica hasta su posición correcta. Quizás una proteína de fijación al ADN, que reconoce una secuencia génica determinada, se una a esta última y, a continuación, con la ayuda de una proteína que actúe como un motor molecular, arrastre esa región del cromosoma hacia un lugar concreto del núcleo. Pero hasta ahora nadie ha identificado un sistema semejante. Y resulta difícil imaginar un mecanismo de señalización que indique un conjunto de coordenadas geográficas a un fragmento de ADN y que dirija un gen hacia el centro del núcleo o hacia su maquinaria de transcripción favorita.

En vez de ello, hemos propuesto la idea de una autoorganización de la posición nuclear, algo parecido a lo que ocurre con los estudiantes de secundaria, que forman pandillas porque se sienten atraídos por intereses comunes, no porque sus padres o profesores les hayan dado instrucciones para asociarse. Del mismo modo, la localización de los genes y de los cromosomas en el interior del núcleo surge como resultado de su actividad y no está determinada por ningún mecanismo de organización externo. A su vez, esta ubicación influye sobre su actividad posterior.

¿Cómo funcionaría esa autoorganización? Veamos lo que sucede en un núcleo cuando el gen de una célula diferenciada se activa en respuesta a una señal, como la de una hormona. Antes de que la señal llegue a la célula, el gen se halla inactivo; probablemente se oculte en una región de cromatina condensada, quizás en un bloque de heterocromatina asociado a la periferia nuclear. Cuando la señal llega al núcleo, ciertas moléculas, los remodeladores de la cromatina, desenrollan el ADN condensado en el gen y su alrededor y hacen esa zona más accesible a la maquinaria transcripcional. En un núcleo autoorganizado, esta relajación permitiría la formación de un bucle de cromatina que sobresaldría de la heterocromatina ubicada en la periferia. El bucle errante merodearía por nuevas regiones del núcleo y acabaría estableciendo contacto con una fábrica de transcripción.

Hay que señalar que este movimiento del gen —desde las afueras del núcleo hacia el centro, donde se desarrolla la acción— tiene lugar sin la ayuda de ninguna maquinaria de transporte diseñada al efecto y está dirigida totalmente por la actividad del gen. Este modelo presenta una interesante consecuencia: sugiere que aunque la localización nuclear de un gen no sea aleatoria, la forma de llegar hasta allí sí puede serlo.

El concepto de autoorganización concuerda con numerosos resultados de experimentos de rastreo genético. Los genes pueden formar bucles que se alejan del cromosoma y se desplazan por todo el núcleo. Algunos de ellos incluso llevan al extremo estas escapadas transcripcionales. Cuando las hormonas denominadas citocinas estimulan los leucocitos, los genes que codifican unas proteínas del sistema inmunitario (las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II) se alejan bastante del cuerpo del cromosoma en el que se ubican, y en ocasiones se extienden por medio núcleo.

El mismo principio puede gobernar el posicionamiento de cromosomas enteros. Aunque la mayoría de los genes se desplaza poco, cada uno de ellos contribuye a que su cromosoma alcance su lugar definitivo en la célula. Por tanto, si la autoorganización es la norma, un cromosoma que contenga en su ma-

**Uno de los avances más fascinantes ha sido darse cuenta de que el conocimiento de la posición habitual de los cromosomas en el núcleo podría contribuir a detectar el cáncer**

## Una característica distintiva de cáncer

Ciertos tipos de cáncer surgen cuando en una célula se rompen dos cromosomas (quizás a causa de radiaciones o de toxinas) y posteriormente se unen entre sí de manera inapropiada formando una combinación aberrante, o translocación. En el linfoma de Burkitt se ha identificado una translocación entre el gen *MYC* del cromosoma 8 y el gen *IGH* del cromosoma 14 de las células B del sistema inmunitario. Hasta hace poco no estaba claro por qué algunas translocaciones solo tenían lugar en determinados tipos celulares. Pero estudios recientes indican que la respuesta reside en la proximidad de los cromosomas: los cromosomas cercanos entre sí se combinan con mayor frecuencia que los que están separados. En las células B, los cromosomas 8 y 14 suelen ser vecinos.



Por parte genes inactivos se verá empujado hacia las regiones más represivas de la periferia nuclear, mientras que un cromosoma con una mayoría de los genes activos será arrastrado hacia el centro del núcleo.

Para comprobar tal predicción, el grupo de Mark Groudine, del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson, en Seattle, obtuvo células precursoras de la sangre y, a continuación, provocó su maduración. Las células se recogieron en distintos momentos y se midió en ellas la actividad de varios miles de genes. Al mismo tiempo, determinaron la posición de los cromosomas donde se albergaban los genes. El resultado: los cromosomas que contenían el mayor número de genes cuya actividad variaba al madurar las células fueron los que más se desplazaron.

Aunque representan un buen punto de partida, esos experimentos conllevan bastante dificultad: resulta tedioso identificar con el microscopio la posición de numerosas regiones genómicas a la vez. Puede que una técnica revolucionaria alivie pronto este problema. El método Hi-C, desarrollado por Job Dekker, de la facultad de medicina de la Universidad de Massachusetts, permite obtener en poco tiempo una instantánea de la arquitectura tridimensional del genoma al enlazar químicamente todas las regiones cromosómicas que se hallan en contacto en el núcleo. Mediante esa técnica pronto se podrá determinar la localización de los cromosomas en núcleos de distintos tejidos, a diferentes tiempos y sometidos a condiciones diversas. Tras la comparación de esos patrones con los conjuntos de genes activos e inactivos, se podrán adquirir nuevos conocimientos sobre el efecto de la organización nuclear en la función de la célula y el modo en que su alteración puede contribuir a la enfermedad.

La elaboración del primer borrador de la secuencia del genoma humano supuso unos diez años de esfuerzo enorme. La biología celular genómica, al intentar ir más allá de la información que aporta la secuencia por sí sola, está empezando a desentrañar el modo en que se comportan los genomas en la célula, su hábitat natural. Esta tarea, aunque estimulante, es monumental. Dada su complejidad, probablemente mantenga ocupados a los biólogos mucho más tiempo del que se empleó para secuenciar el genoma humano.

**Tom Misteli** es investigador del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland.

### PARA SABER MÁS

**The cell nucleus and aging: Tantalizing clues and hopeful promises.** Paola Scaffidi, Leslie Gordon y Tom Misteli en *PLoS Biology*, vol. 3, n.º 11, pág. e395, noviembre de 2005.

**Cell biology: Chromosome territories.** Karen J. Meaburn y Tom Misteli en *Nature*, vol. 445, págs. 379-381, 25 de enero de 2007.

**Beyond the sequence: Cellular organization of genome function.** Tom Misteli en *Cell*, vol. 128, n.º 4, págs. 787-800, febrero de 2007.

**Dynamic genome architecture in the nuclear space: Regulation of gene expression in three dimensions.** Christian Lanctôt et al. en *Nature Reviews Genetics*, vol. 8, n.º 2, págs. 104-115, febrero de 2007.

**Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome.** Erez Lieberman-Aiden et al. en *Science*, vol. 326, págs. 289-293, 9 de octubre de 2009.

**The nucleus.** Dirigido por Tom Misteli y David L. Spector. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2010.





BASES GENÉTICAS

# Evolución de la cromatina

A pesar de la gran cantidad de información que poseemos sobre el cromosoma, queda todavía mucho por conocer acerca de su función y evolución

Gregory A. Babbitt

EL CITÓLOGO ESTADOUNIDENSE EDMUND BEECHER WILSON, de la Universidad de Columbia, publicó en 1897 su gran obra *The cell in development and inheritance* («La célula en el desarrollo y la evolución»). En ella, Wilson sintetizó el conocimiento de los últimos 40 años acerca de la función hereditaria del núcleo celular; antes incluso del redescubrimiento, en 1900, del trabajo de Gregor Mendel, que sentó las bases de la genética moderna. Tras lo cual, Nettie Stevens (colaboradora de Wilson) y sus alumnos Walter Sutton y Thomas Hunt Morgan precisaron empíricamente el papel del cromosoma en la determinación del sexo y la transmisión de la información genética. Años después, Alfred Sturtevant y Hermann Muller, alumnos de Morgan, indujeron artificialmente las primeras mutaciones en el laboratorio y dispusieron del primer mapa genético de un cromosoma.

El libro magistral de Wilson combina la observación microscópica meticulosa de la actividad celular con el conocimiento obtenido de la manipulación de muestras de células. La obra refleja un período de tiempo excepcional para la biología, en el

que se produce la transición de una ciencia descriptiva basada en la observación a una ciencia fundada en experimentos cuidadosamente diseñados. Una de las ideas más notables que Wilson dedujo de los primeros experimentos es que el «idioplasma», o cromatina, constituye la sede física de la herencia. La cromatina es el complejo de ADN y proteínas que forman los cromosomas. Otra de las ideas revolucionarias de este investigador fue la descripción de la cromatina como una sustancia dinámica y activa en el núcleo. Los citólogos de la época de Wilson habían observado que la cromatina se movía por el núcleo y cambiaba totalmente de aspecto antes de la división celular: una masa difusa se convertía en hebras compactas que podían visualizarse fácilmente. Wilson reprodujo los diagramas del citólogo italiano Galeotti, quien documentó los cambios profun-

**ESTA MICROFOTOGRAFÍA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN** muestra el ADN desenrollado, después de ser tratado con sales que destruyen las uniones y las interacciones electrostáticas que configuran la cromatina.

## EN SÍNTESIS

**La estructura** aparentemente simple de la molécula de ADN parece dar a entender que la función principal del núcleo celular consiste en almacenar una gran cantidad de información en un código de cuatro letras.

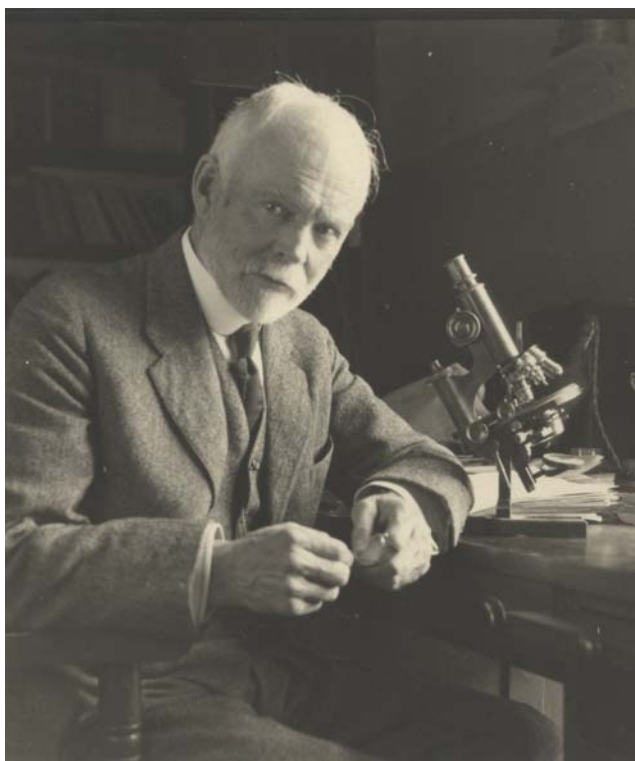
**Sin embargo**, cada vez más se reconoce la influencia de la disposición espacial de la cromatina (el complejo de ADN y las proteínas histonas) sobre la actividad de los genes, así como la acción modeladora de la evolución sobre la estructura de la cromatina.

**Mientras** que la estructura primaria de la cromatina se halla definida por la posición de los nucleosomas (formados por histonas) en el ADN, en niveles superiores de organización la cromatina es más plástica y se halla sujeta a los cambios ambientales.









**EDMUND BEECHER WILSON** en un retrato de los años veinte del siglo pasado. Su libro *The cell in development and inheritance* («La célula en el desarrollo y la evolución») fue una de las obras que sentaron las bases de la biología celular.

dos en la cromatina como respuesta a algunas enfermedades o toxinas ambientales.

Algunas veces, los libros de texto omiten el dinamismo de la cromatina y representan el cromosoma como una biblioteca estática en la que genes de suma importancia se ordenan meticulosamente. En todas las épocas, el reconocimiento de la naturaleza dinámica de la cromatina entra en contradicción con su influencia potencial sobre la herencia. ¿Cómo algo aparentemente tan mutable en una escala de tiempo celular puede mantenerse casi invariable durante largos períodos de escala evolutiva?

Los biólogos de mediados del siglo xx dejaron de lado el efecto de la dinámica cromosómica en el funcionamiento de la célula y centraron su atención en las bases moleculares de la herencia, tras descubrirse en 1953 la estructura química del ADN. Un año antes, Alfred Hershey y Martha Chase habían demostrado que el ADN contenía la información genética y que las proteínas nucleares no constituían material hereditario. En la mayoría de los experimentos que revelaron la función del ADN se habían empleado bacteriófagos, o fagos. En estos virus, que afectan a las bacterias, el ADN no se halla asociado a las proteínas que normalmente lo empaquetan y controlan su acceso; ello contribuyó a pasar por alto que la estructura de la cromatina era un elemento integral de control genético. El interés por descubrir los niveles superiores de organización estructural (enrollamiento, empaquetamiento y plegamiento) del ADN nuclear de la célula eucariota iba en aumento. Sin embargo, durante muchos años no avanzó, ya que los motivos estructurales de la cromatina apenas son distinguibles al microscopio, y toda-

vía no se disponía de las técnicas de cristalografía de rayos X, el caballo de batalla en la visualización de las macromoléculas.

Incluso el trabajo decisivo de François Jacob y Jacques Monod sobre la regulación génica en bacterias ayudó a propagar la idea clásica de que la estructura de la cromatina no influía sobre la actividad génica. De acuerdo con el modelo de Jacob y Monod, los genes son transcritos o silenciados por factores proteicos que se unen directamente a las secuencias de ADN, que controlan así a los genes adyacentes. La imagen parecía tan sencilla y completa que no hubo necesidad de asignar función alguna a la estructura de la cromatina. La atención se centró entonces en la búsqueda de los factores proteicos que controlaban a los genes.

La estructura aparentemente simple de la molécula de ADN, una doble hélice regular cuya única variabilidad viene dada por la secuencia de bases nitrogenadas, parece dar a entender que la función principal del núcleo celular consiste en almacenar una gran cantidad de información en un código de cuatro letras. Como señaló en 1953 Francis Crick en una carta a su hijo Michael, la característica codificante del material genético, y no los niveles superiores de la estructura molecular, determina que «la vida proceda de la vida».

El inconveniente principal de esa idea, teniendo en cuenta que las células empaquetan el ADN en la cromatina, es que ignora la probable influencia de los rasgos estructurales y biofísicos del ADN y de los complejos ADN-proteínas sobre la expresión de la información. Para cuantificar ese efecto se necesita observar la superestructura del cromosoma, pero también la fina variabilidad química y espacial que confieren las curvas y los giros del ADN, que comprimen o amplían los surcos de la hélice y modulan la fuerza de las cargas que interaccionan a lo largo de la molécula. Ambos efectos cambian las propiedades de unión del ADN.

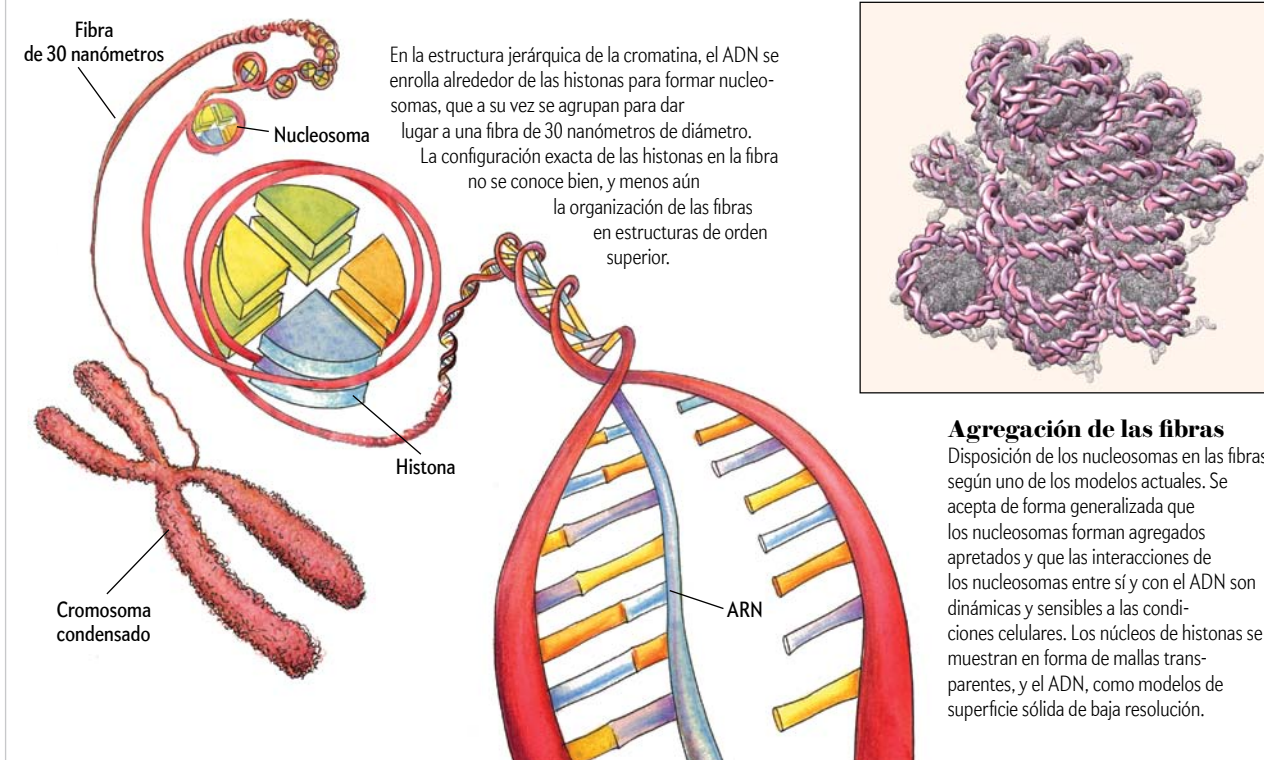
Los biólogos de hoy muestran especial interés por la dinámica del funcionamiento molecular del nucleosoma, la unidad básica de la cromatina. Los nucleosomas se forman cuando el ADN envuelve una partícula proteica de histonas. La mayor parte del ADN de la célula se halla empaquetado en los nucleosomas. Sin embargo, no se conocen muy bien algunas de sus propiedades fundamentales: la manera en que se determina su posición en el ADN, el papel que desempeñan en la regulación génica y su posible efecto sobre la evolución de los sistemas reguladores. Cada vez se aprecia más la necesidad de tener una visión completa de la función de la cromatina, tanto a pequeña como a gran escala, para avanzar en el conocimiento de este tema clave en la biología.

### UNA VISIÓN MÁS CERCANA

Cada vez más se reconoce la influencia de la forma, estructura y propiedades de unión del ADN sobre la actividad génica. En 2009, el equipo de Remo Rohs, por entonces en la Universidad de Columbia, publicó un trabajo sobre las características biofísicas de las interacciones del ADN con las proteínas. Demostró que las secuencias de ADN con repeticiones cortas de adenina o timina poseían una estructura helicoidal más estrecha y más rígida. Cuando el ADN con repeticiones de adenina se deforma para plegarse, como en las interacciones entre ADN y proteínas que forman los nucleosomas, el estrechamiento del surco menor del ADN concentra un potencial electrostático que atrae al aminoácido arginina, de carga positiva. Esta atracción podría explicar el modo en que numerosos factores de transcripción ricos en arginina hallan el sitio de unión correcto sin necesidad de leer todas las bases de

## Organización de la cromatina

Cada vez se aprecia más la necesidad de tener una visión completa de la estructura y función de la cromatina, el complejo de ADN y proteínas que forma los cromosomas. De gran importancia resulta la fina variabilidad química y espacial que confieren las curvas y los giros del ADN, que comprimen o amplían los surcos de la hélice y modulan la fuerza de las cargas electrostáticas que interactúan a lo largo de la molécula.



la secuencia. El grupo de Rohs demostró también que el posicionamiento de los nucleosomas en la secuencia de ADN se produce por el mismo mecanismo. Los estudios biofísicos basados en la estructura fina del ADN merecen tanta atención como la que se dedica a la reciente revolución bioinformática, que hace hincapié en el análisis estadístico de las secuencias de ADN.

Hasta hace muy poco se pensaba que el nucleosoma correspondía a un simple empaquetamiento pasivo del ADN, cuya información podía almacenarse hasta el momento de necesitarse. Se suponía que los factores de transcripción desplazaban a los nucleosomas para acceder a los sitios de regulación del ADN. Durante muchos años, esta perspectiva limitó el estudio de la unión de los factores de transcripción, que se centraba en la identificación de las secuencias nucleotídicas de los sitios de unión, en lugar de examinar, desde un punto de vista biofísico, la preferencia de una proteína por una determinada secuencia. En la perspectiva actual, se destaca la importancia de las interacciones a escala nanométrica entre el ADN y las proteínas, lo que constituye la base de las redes reguladoras del genoma.

### LA POSICIÓN DEL NUCLEOSOMA

El ADN es una de las biomoléculas más rígidas; su forma helicoidal le confiere cierta consistencia, ya que las interacciones de los grupos cargados a lo largo de la espiral contribuyen a mantener a la molécula estirada. Los cálculos biofísicos indican que,

bajo condiciones fisiológicas de *pH* y concentración salina, el genoma desenrollado no se desplomaría como si de un manojo de hilos de coser se tratara, sino que presentaría una forma voluminosa difusa, parecida a una maraña espesa de hilo de pescar. El volumen de esa masa superaría en cien veces al de la célula donde se alberga. En la mayoría de los grandes genomas, la solución biológica a este problema ha consistido en enrollar el ADN en apretados ovillos de nucleosomas.

El nucleosoma está formado por un octámero de dos pares de cuatro tipos de proteínas, las histonas (H2A, H2B, H3 y H4); unos 147 pares de bases de ADN envuelven dos veces el núcleo de ocho unidades de histonas. Karolin Luger determinó la estructura molecular del nucleosoma en 1997, en el Instituto de Biología Molecular y Biofísica de la Escuela Politécnica Federal de Zúrich. Hasta entonces, otros investigadores habían concluido que las estructuras de cromatina de orden ligeramente superior estaban formadas por múltiples histonas; sin embargo, no se conocía la geometría precisa de la matriz que establecen las moléculas de ADN con los millones de histonas.

Mientras que la estructura primaria de la cromatina se halla definida por la posición de los nucleosomas en el ADN, el siguiente nivel de la estructura está probablemente determinado por las interacciones entre nucleosomas vecinos —interacciones a su vez controladas por la modificación química de la propia histona—. En particular, las histonas H3 y H4 poseen largas colas que in-



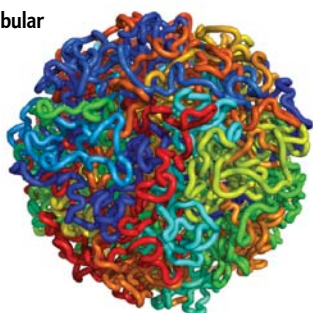
# Nivel de organización superior

¿Cómo se ordenan las fibras de cromatina en un nivel superior? Una serie de experimentos recientes han permitido desentrañar en parte esta incógnita. Las técnicas de captura de la conformación

cromosómica, junto con simulaciones por ordenador, han dado lugar a un modelo estructural detallado de la cromatina, que se ha completado con una deducción sobre su plegamiento general.

**a**

**Equilibrio globular**



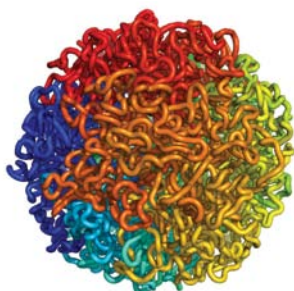
Visión transversal

**b**

**Fractal globular**



Curva de Peano



Visión transversal

**c**



Los nuevos métodos han permitido descartar la idea tradicional de que las fibras de cromatina adoptan una configuración desordenada, parecida a la disposición aleatoria de los espaguetis, conocida como equilibrio globular (a). Se ha comprobado que los cromosomas están formados por pliegues sobre pliegues, una estructura similar a la curva de Peano, un objeto matemático que ocupa los espacios con giros comprimidos. Se forman así glóbulos fractales, o glóbulos de glóbulos (b). De modo similar a las estanterías deslizantes, esa conformación permite acceder a los espacios entre glóbulos y confiere un mayor dinamismo a la cromatina (c).

teraccionan con las secuencias de ADN de la cara externa de los nucleosomas contiguos. La acetilación de ciertos aminoácidos de las colas de H3 y H4 promueve la disociación del nucleosoma, lo que permite el acceso de los factores de transcripción al ADN y la consiguiente activación de los genes. La metilación de otros sitios se asocia a una estructura cerrada de la cromatina y a una inhibición de la actividad génica. Las modificaciones específicas de las regiones internas de las histonas producen variantes que influyen en la regulación génica.

Durante decenios se sabía que la interacción del ADN con el núcleo central del nucleosoma favorecía las secuencias periódicas de 10 a 11 pares de bases, pauta que facilitaba la torsión pronunciada del ADN alrededor del nucleosoma. Johnathon Widon, de la estadounidense Universidad Noroccidental, y Eran Segal, del Instituto Weizmann, realizaron en 2006 una serie de experimentos en los que se inducía la unión entre fragmentos de ADN y nucleosomas. Sus resultados les permitieron identificar las pautas de posicionamiento del nucleosoma en el ADN. Los investigadores observaron que en las secuencias que entran en contacto con la superficie del nucleosoma hay un motivo regular formado por tres tipos de dinucleótidos contiguos (AA, TT y TA).

La periodicidad natural de 10,4 bases en la estructura helicoidal del ADN contribuye a la existencia de estos motivos de 10-11 pares de bases, lo que facilita el plegamiento del ADN sobre la superficie de la histona. Actualmente, los biofísicos exploran las fuerzas moleculares que actúan durante la formación

del nucleosoma. Han desarrollado incluso modelos que predicen con bastante precisión las energías necesarias para que una secuencia se deforme sobre la superficie del nucleosoma. El trabajo demuestra que la formación del nucleosoma y su posicionamiento parece depender de los motivos de la secuencia del ADN, lo que sugiere que la secuencia en sí misma codifica su propio empaquetamiento en la cromatina.

## EVOLUCIÓN DE LA CROMATINA

Como evolucionistas moleculares, ese hallazgo nos despertó especial interés a mi supervisor posdoctoral, Yuseob Kim, y a mí cuando trabajábamos en el Instituto de Biodiseño de la Universidad estatal de Arizona en colaboración con el biofísico Michael Tolstorukov, de la Escuela Médica de Harvard. El descubrimiento significaba que podíamos establecer con exactitud la acción directa de la selección natural sobre las secuencias del genoma relacionadas con la estructura de la cromatina. El hecho de que las características biofísicas de la estructura de la cromatina dependieran de la secuencia indicaba que la estructura en sí misma se hallaba expuesta a las fuerzas evolutivas. Se abrió ante nosotros un nuevo campo de estudio: podríamos inferir la acción de la selección natural sobre los motivos de secuencia y desarrollar nuevos métodos estadísticos para determinar el efecto de los motivos en la estructura de la cromatina. Nuestros primeros análisis evolutivo-moleculares de la organización de la cromatina en un eucariota simple, la levadura *Saccharomyces*, se publicaron en 2008.

**SEGÚN EL MODELO ACTUAL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA**, las «fábricas de transcripción» son ensamblajes semipermanentes de proteínas que se forman sobre los genes activos en las regiones de ADN desempaquetadas. Actualmente se investiga hasta qué punto estos sitios están especificados por los mismos factores que determinan la unión de las fibras a las histonas.

Los datos evolutivos que encerraba la cromatina podrían servir para deducir la formación de los nucleosomas en determinadas secuencias de ADN. En un principio intentamos establecer tal relación a partir del análisis de un gran número de fragmentos de ADN unidos a nucleosomas. En nuestro trabajo más reciente hemos realizado simulaciones informáticas sobre la energía de deformación necesaria para que una secuencia específica se adapte a la estructura molecular del nucleosoma. Hemos demostrado también la acción de la selección natural, que favorecería la conservación de las secuencias que afectan al posicionamiento del nucleosoma en las regiones reguladoras de los genes. En trabajos posteriores hemos descubierto que los sitios de unión de muchos factores de transcripción en las levaduras presentarían un entorno, conservado a lo largo de la evolución, con una función importante en la dinámica espacial y temporal de la actividad génica.

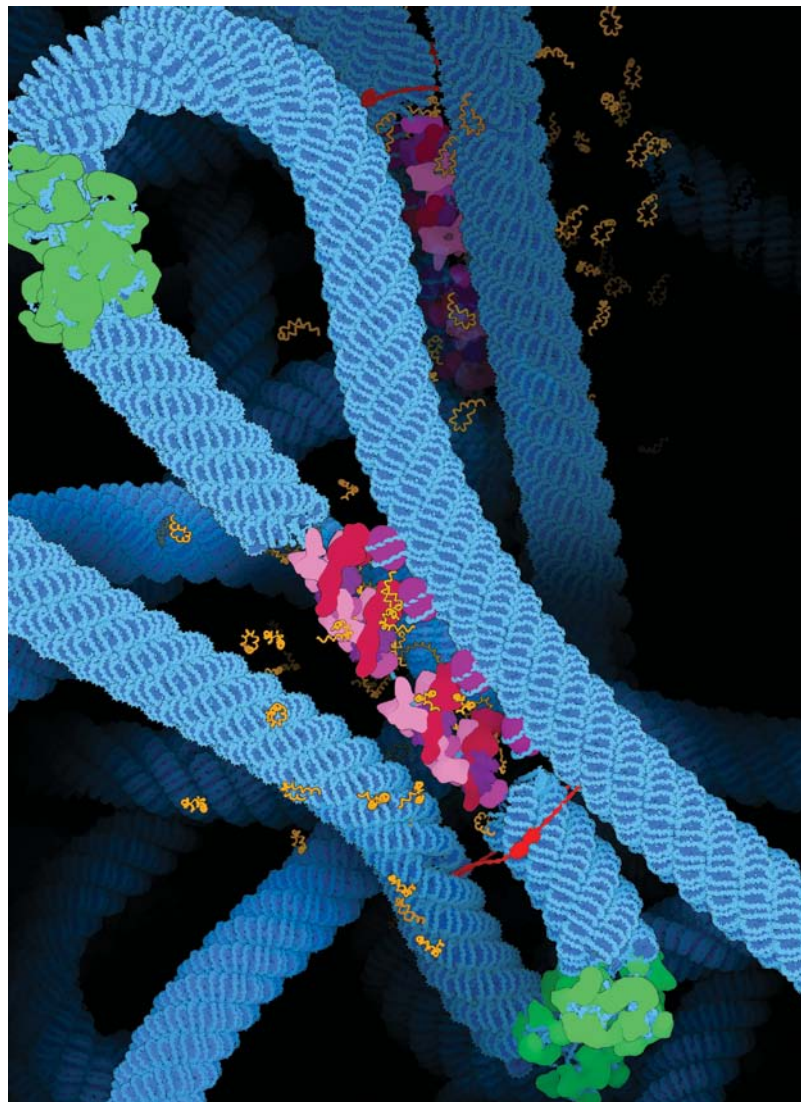
#### NIVELES SUPERIORES DE ESTRUCTURA

La diferencia de tamaño entre la fibra formada por los nucleosomas agrupados y los enormes cromosomas condensados que se observan antes de la división celular es extraordinaria, de tres a cuatro órdenes de magnitud. Todavía sabemos muy poco acerca de los niveles de estructura presentes en los cromosomas condensados o en la cromatina distendida. ¿Se ordenan las fibras en bucles, o se hallan estas enrolladas como en una cuerda? Todavía no hay una respuesta clara al respecto, aunque una serie de experimentos recientes en diferentes laboratorios nos han acercado bastante a ella.

El grupo de Job Dekker, de la Universidad de Massachusetts, desarrolló en 2002 la técnica de captura de la conformación cromosómica o «3C». Se introduce formaldehído para que se formen enlaces cruzados entre regiones de ADN cercanas, bien de partes remotas del mismo cromosoma o de diferentes cromosomas. Tras digerir el ADN en fragmentos, se recuperan y se analizan las piezas ligadas, con lo que se obtiene información sobre el modo en que se pliegan regiones concretas del genoma.

La siguiente innovación consistió en formar círculos a partir de los fragmentos recuperados de ADN y añadirles cebadores, proceso que facilitaba la amplificación y el análisis posterior. El 3C circular, llamado 4C, dio paso a la nueva técnica 5C del laboratorio de Dekker: la copia en carbón de la técnica 3C, que añade el análisis masivo paralelo a la amplificación. Este método mejorado permite identificar todas las regiones que se hallan muy próximas entre sí y brinda una instantánea muy detallada del plegamiento global del genoma.

Al incorporar las herramientas de secuenciación de nueva generación, el laboratorio de Dekker, en colaboración con Eric Lander, del Instituto Broad de Harvard y del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), desarrollaron la técnica Hi-C: antes de producir los enlaces cruzados del ADN, se añaden marcadores que permiten crear un mapa de las regiones de contacto en todo el genoma. El análisis del mapa de interacciones, mediante la teoría del polímero y simulaciones por ordenador, revela mucha información sobre el plegamiento



de los 2 metros de ADN dentro del núcleo, de 5 micrómetros de tamaño. El análisis de probabilidades reveló la mayor interacción entre regiones ricas en genes de distintos cromosomas. Los datos obtenidos por Hi-C indican también la existencia de dos «compartimentos» diferentes, uno más compacto y otro más distendido; este último probablemente corresponde a la cromatina que se transcribe activamente.

Un análisis más detallado, realizado en colaboración con el laboratorio de biofísica de Leonid Mirny, de la División Harvard-MIT de Ciencias y Tecnología de la Salud, evaluó las probabilidades de contacto entre pares de locus separados por distancias genómicas diversas. A partir del modelo estadístico emergente se desarrolló, mediante simulaciones por ordenador, un modelo estructural detallado que se completó con una deducción del estado general de plegamiento. El mapa resultante de contactos varía en función del empaquetamiento considerado de la cromatina. Este puede ser aleatorio, como ocurre con los espaguetis, en cuyo caso se habla de equilibrio globular; o bien formar una serie de curvas comprimidas, con pequeñas extensiones que originan glóbulos que colindan a su vez con otros para formar glóbulos de glóbulos, y así hasta alcanzar los niveles superiores de organización, un estado polimérico denominado glóbulo fractal. El grupo de Alexander propuso tal estruc-





**UNO DE LOS FACTORES** influyentes en el desarrollo de los organismos es la variabilidad. En la transición del genotipo al fenotipo puede existir un notable ruido estocástico: lo innato y lo adquirido se unen al azar cuando un gen inducible responde a un entorno fluctuante. Al comparar la simetría facial de este áfido (*izquierda*) y de la mosca de la fruta (*derecha*) se observan distintos grados de robustez reguladora y de compensación frente a la influencia del ambiente.

tura hace 20 años. Las simulaciones por ordenador basadas en datos de Hi-C confirman esa organización. Además, indican que la ausencia de enredos y la jerarquía de los glóbulos conferirían dinamismo a la cromatina, que se desplegaría fácilmente y permitiría el acceso a las regiones interiores, de modo parecido al funcionamiento de las estanterías deslizantes.

### EVOLUCIÓN DE LA REGULACIÓN GÉNICA

La evolución molecular de la secuencia puede clasificarse como estructural o reguladora, según su efecto. La evolución estructural se refiere a las mutaciones del ADN que modifican la estructura de la proteína. Los cambios se producen solo en las regiones codificantes del ADN. Por lo general, las mutaciones en la tercera base de los codones (las palabras de tres letras que codifican un aminoácido) no alteran la secuencia de la proteína; son silenciosas o imperceptibles. Sin embargo, las mutaciones en las otras posiciones del codón no son silenciosas. Los evolucionistas moleculares emplean esta característica del código genético para deducir la acción de la selección natural sobre la evolución estructural de las proteínas. Simplemente, observan la proporción de mutaciones silenciosas y no silenciosas y la comparan con la proporción que se obtendría si la selección hubiera sido neutral. Examinar la acción de la selección natural en regiones no codificantes representa una tarea más ardua, ya que el ADN no codificante carece de marcadores como la tercera posición del codón.

La capacidad reguladora de las secuencias depende en última instancia de su capacidad de adaptación física a los sitios de unión de los factores de transcripción que modulan la expresión génica. La biofísica de estas interacciones se opone a las fuerzas biofísicas que controlan la formación del nucleosoma; es decir, los factores de transcripción rivalizan con el nucleosoma para acceder a estas secuencias de ADN. Si bien esta competencia parece asignarle una función represiva a la cromatina,

se ha observado que algunos nucleosomas se posicionan estratégicamente para ayudar a configurar los sitios de unión y hacerlos así más reconocibles para los factores de transcripción. Algunos estudios recientes han demostrado que todos los genes están flanqueados por regiones sin nucleosomas, más rígidas que la mayoría y con mayor dificultad de enrollarse alrededor del nucleosoma. Esas secuencias se sitúan a ambos lados de las regiones codificantes y favorecen el acceso de los factores de transcripción. De hecho, esas regiones podrían formar parte de las «fábricas de transcripción», según un nuevo modelo; podrían desplegarse sobre genes activados o migrar hacia ellos para transcribirlos.

En el futuro, los métodos para inferir la evolución molecular de los sitios reguladores deberán abordar las complejas interacciones moleculares existentes, lo que se podrá conseguir con la ayuda de modelos estadísticos y biofísicos. Podremos entonces explorar las regiones reguladoras de ADN no codificante, la «materia oscura» del genoma humano, con las mismas técnicas que cuantifican su organización funcional básica: las propiedades biofísicas que determinan si un polímero de ADN se puede adaptar a la estructura del nucleosoma y controlar así el acceso a la información que contiene esa secuencia.

### INFLUENCIA DEL AMBIENTE

En la mayoría de los organismos multicelulares, el desarrollo depende de la sincronización y del control preciso de la expresión génica. Muchos de los genes fundamentales del desarrollo se activan solo en el embrión, en un lugar y momento concretos. Hasta ahora, la mayoría de los estudios sobre la evolución de la regulación génica se han centrado en el control molecular de las pautas de desarrollo de los planes corporales, el campo de la evolución del desarrollo («evo-devo», por su versión en inglés).

Una vez alcanzado cierto estadio de desarrollo, la función más importante de la regulación génica es facilitar la inducción



de ciertos tipos de genes en respuesta a las condiciones ambientales. Gran parte del desarrollo animal inicial se produce en ambientes protegidos, como el útero o el huevo. El crecimiento y el desarrollo tardío, en cambio, son más sensibles a las condiciones externas, y pueden verse afectados por la salud y nutrición de la madre o el estrés ambiental.

Los fenotipos complejos (es decir, las características morfológicas o fisiológicas) representan el producto de la interacción de numerosos genes que se activan en un ambiente concreto durante el desarrollo. Esa interacción génico-ambiental se combina con un nivel sorprendente de ruido biomolecular aleatorio. Los biólogos del desarrollo que asocian genotipos a fenotipos deben tener en cuenta que no siempre se puede separar por completo el efecto de la herencia, el ambiente y el azar en el desarrollo de un fenotipo. Si se les preguntara dónde ocurren esas interacciones en la célula, la respuesta sería que en la cromatina. En su nivel más primario, la formación del nucleosoma depende de la secuencia; por lo tanto, se hereda. En abril de 2010, el grupo de Ryan McDaniel publicó un artículo en *Science* donde describía huellas específicas de alelo en la cromatina humana que pueden heredarse. El equipo de Shahaf Peleg publicó un mes después en la misma revista la relación existente entre las modificaciones en la cromatina (acetilación alterada de las histonas) y la pérdida de la memoria asociada a la edad en los ratones.

Esos estudios demostraron que la cromatina presenta una gran estabilidad y, por tanto, heredabilidad y permanencia en la escala de tiempo evolutivo. Pero también posee un notable dinamismo por hallarse sujeta a cambios ambientales. Esa doble propiedad hace de la cromatina la interfaz primaria donde interaccionan genes y ambiente. Constituye el lugar más evidente donde investigar la evolución de la regulación génica.

Pero ¿cómo consigue la cromatina esa doble función a escala molecular? Dado que la ultraestructura de la cromatina, de-

finida por la posición del nucleosoma en el ADN, depende en última instancia de la composición y configuración espacial de las secuencias nucleotídicas, los rasgos de la cromatina heredables y con posibilidad de evolucionar tal vez presenten una interacción física directa con el ADN. Sin embargo, ya que la cromatina puede experimentar alteraciones reversibles en niveles superiores de organización estructural, como las modificaciones químicas de las colas de histonas, el componente no heredable y dinámico de la cromatina probablemente se asocia a niveles superiores de organización, en una escala molecular más alejada de la influencia biofísica directa de las secuencias de ADN. En última instancia, la compleja dualidad de la cromatina se debe a su calidad jerárquica, cuasi estable y organizada en capas. Así, mientras que las investigaciones de los últimos años han demostrado que en el nivel primario del nucleosoma el ADN codifica su propio empaquetamiento, también han revelado que la estructura de la cromatina en niveles superiores es más plástica, y se halla sujeta a los cambios ambientales a lo largo de la vida y al efecto del envejecimiento.

En los últimos años, las investigaciones sobre la biología de la cromatina han experimentado un gran auge. El nuevo campo interdisciplinario de la epigenética, que abarca cualquier cambio heredable del fenotipo o de la expresión génica no causado directamente por cambios en el ADN, recibe una importante financiación de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Pronto se finalizará la cartografía de las posiciones del nucleosoma en el epigenoma humano.

Pero esas tareas modernas tienen sus raíces en un tiempo pasado, cuando los biólogos no habían redescubierto aún las leyes de Mendel ni se conocía el concepto moderno de gen. Destacamos de nuevo aquí la figura de Edmund Beecher Wilson, quien escribió sobre la importancia de la función y evolución de la cromatina, y estableció el puente entre el genotipo y el fenotipo de los individuos. En su tiempo ya vislumbró la dificultad que representaba conocer el origen del «ajuste» coordinado en la cromatina, la fuerza del equilibrio entre las relaciones externas e internas que domina cada manifestación de la vida. La naturaleza y el origen de esa fuerza constituyen el problema fundamental de la biología.

© American Scientist Magazine

**Gregory A. Babbitt**, biólogo evolutivo, es profesor del Instituto de Tecnología de Rochester. Su trabajo se centra en la evolución de la regulación génica en eucariotas y los métodos estadísticos en evolución molecular.

#### PARA SABER MÁS

##### **Inferring natural selection on fine-scale chromatin organization in yeast.**

G. A. Babbitt e Y. Kim en *Molecular Biology and Evolution*, vol. 25, n.º 8, págs. 1714-1727, 2008.

**The role of DNA shape in protein-DNA interaction.** R. Rohs et al. en *Nature*, vol. 461, págs. 1248-1254, 2009.

**Heritable individual-specific and allele-specific chromatin signatures in humans.** R. McDaniel et al. en *Science*, vol. 328, págs. 235-239, 2010.

##### **The role of nucleosome positioning in the evolution of gene regulation.**

A. M. Tsankov et al. en *PLOS Biology*, vol. 8, n.º 7, pág. e1000414, 2010.

**Chromatin higher-order structure and dynamics.** C. L. Woodcock y R. P. Ghosh en *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 2, pág. a000596, 2010.





## BASES GENÉTICAS

# El papel clave de las histonas

La evolución de esta familia de proteínas ha permitido organizar el material hereditario y regular su metabolismo de una forma cada vez más precisa y coordinada

*Rodrigo González Romero, Juan Ausió, Josefina Méndez y José M. Eirín López*

**A**UNQUE LA DIVERSIDAD BIOLÓGICA EXISTENTE EN LA NATURALEZA es inmensa y aún no entendemos bien muchos de sus aspectos, todas las formas de vida comparten una característica: su información genética hereditaria se encuentra codificada en moléculas de ácidos nucleicos (ADN en la mayoría de los casos, con la única excepción de ciertos virus, cuyo material hereditario se compone de ARN). A lo largo de la evolución, el aumento en la complejidad de los seres vivos ha quedado supeditado a la capacidad de almacenar una cantidad de información genética cada vez mayor. Considere, por ejemplo, las células de su cuerpo. Cada una de ellas posee una molécula de ADN de unos dos metros de longitud, la cual debe acomodarse en el interior de un núcleo cuyo diámetro es 300.000 veces menor. Este dato refleja con claridad uno de los problemas evolutivos de mayor importancia: cómo empaquetar la máxima cantidad posible de ADN en el interior del núcleo celular.

Con la aparición de la célula eucariota, hace más de 2000 millones de años, llegó la solución: incorporar elementos estructurales proteicos sobre los que la doble hélice de ADN pudiera enrollarse de forma ordenada, progresiva y eficiente. Sin dichas proteínas estructurales, las histonas, el ADN sería poco más que una maraña desorganizada de compuestos químicos.

Sin embargo, las histonas ocultaron hasta el último decenio del siglo pasado un papel, si cabe, aún más importante. Estas proteínas representan la llave de acceso a toda la información contenida en el material genético; es decir, desempeñan una función clave como reguladoras del metabolismo del ADN. En respuesta a las necesidades de la célula, las histonas controlan el grado de empaquetamiento del ADN durante los procesos de expresión génica, replicación o reparación del material hereditario, entre otros muchos. Desde un punto de vista evolutivo, la constante diversificación y especialización de esta familia de proteínas resulta fundamental para explicar el origen de la diversidad celular y biológica existente hoy en día en la naturaleza.

### EN SÍNTESIS

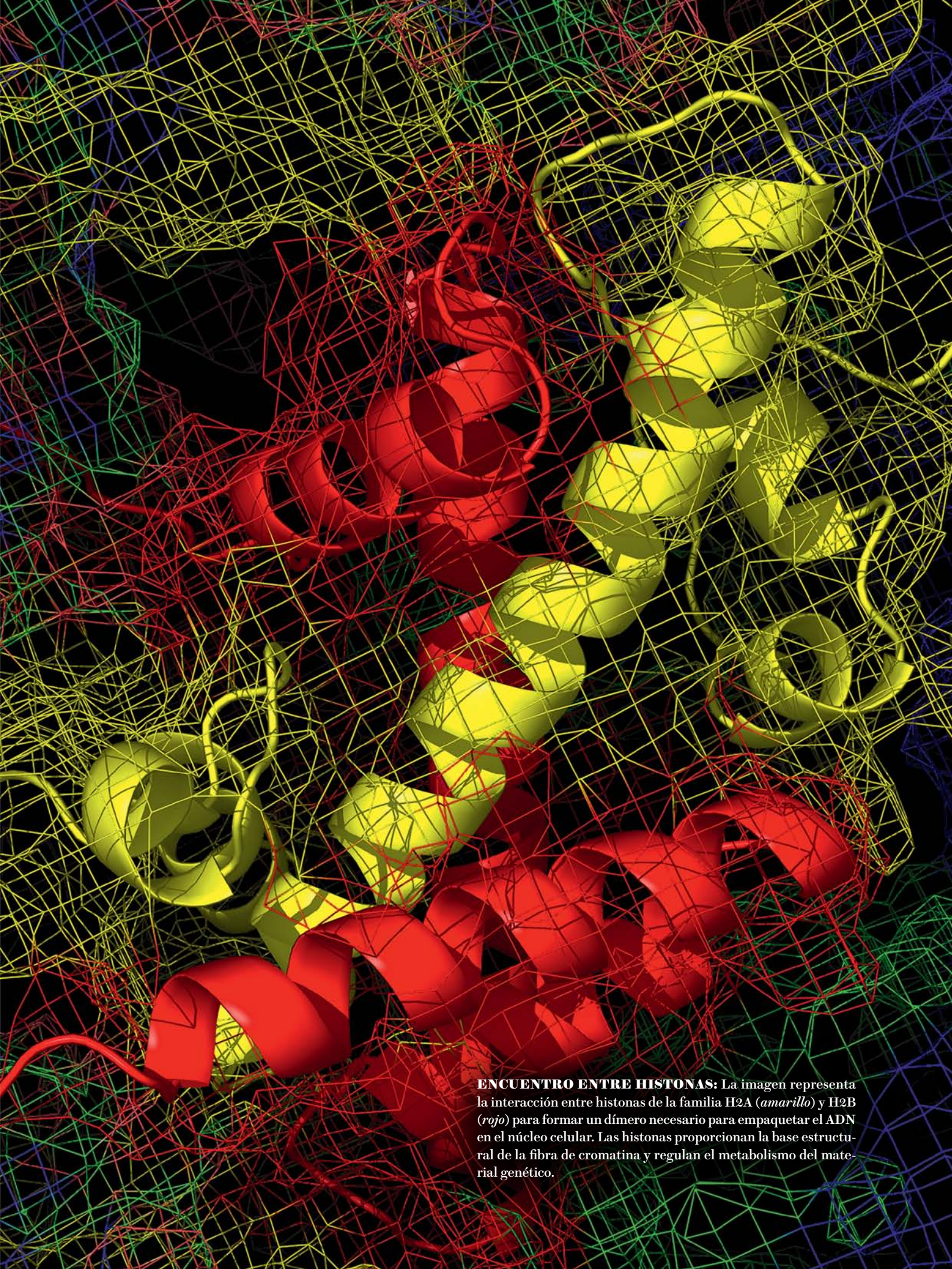
**Sin las histonas**, el ADN sería una maraña desorganizada de nucleótidos. Estas proteínas permiten el empaquetamiento eficiente del material hereditario en el núcleo celular.

**Sin embargo**, su papel excede con mucho el de mero soporte estructural para el ADN: las histonas regulan también el metabolismo del material hereditario.

**Investigaciones recientes** han revelado sus mecanismos de evolución. Su principal característica reside en constituir una base estructural y funcional susceptible de continuas mejoras.

**La gran diversificación** y especialización de las histonas ha permitido que las diferentes formas de vida alcancen la complejidad celular que observamos hoy en la naturaleza.





**ENCUENTRO ENTRE HISTONAS:** La imagen representa la interacción entre histonas de la familia H2A (*amarillo*) y H2B (*rojo*) para formar un dímero necesario para empaquetar el ADN en el núcleo celular. Las histonas proporcionan la base estructural de la fibra de cromatina y regulan el metabolismo del material genético.



# Regulación del empaquetamiento del ADN

El empaquetamiento eficiente de una gran cantidad de ADN en el núcleo celular resulta posible gracias a la asociación del ADN con ciertas proteínas estructurales, las histonas, en la fibra de cromatina. Para llevar a cabo los procesos de expresión génica, reparación y replicación, entre otros, el grado de empaquetamiento del ADN debe ser modificable. Por ello, las histonas son susceptibles de sufrir transformaciones químicas que aumentan o disminuyen su afinidad por el ADN.

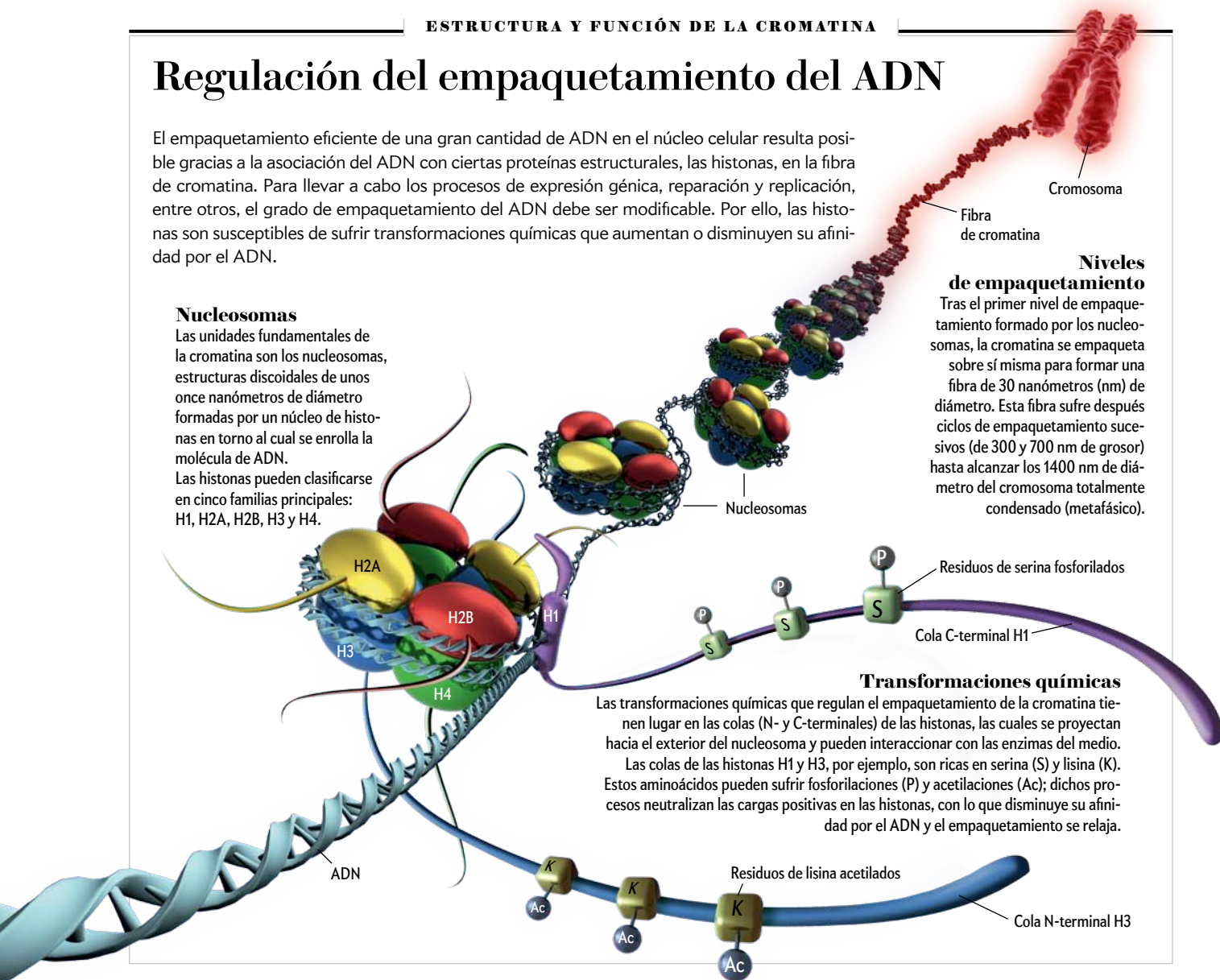
## Nucleosomas

Las unidades fundamentales de la cromatina son los nucleosomas, estructuras discoidales de unos once nanómetros de diámetro formadas por un núcleo de histonas en torno al cual se enrolla la molécula de ADN.

Las histonas pueden clasificarse en cinco familias principales: H1, H2A, H2B, H3 y H4.

## Niveles de empaquetamiento

Tras el primer nivel de empaquetamiento formado por los nucleosomas, la cromatina se empaqueta sobre sí misma para formar una fibra de 30 nanómetros (nm) de diámetro. Esta fibra sufre después ciclos de empaquetamiento sucesivos (de 300 y 700 nm de grosor) hasta alcanzar los 1400 nm de diámetro del cromosoma totalmente condensado (metafásico).



## Transformaciones químicas

Las transformaciones químicas que regulan el empaquetamiento de la cromatina tienen lugar en las colas (N- y C-terminales) de las histonas, las cuales se proyectan hacia el exterior del nucleosoma y pueden interactuar con las enzimas del medio.

Las colas de las histonas H1 y H3, por ejemplo, son ricas en serina (S) y lisina (K). Estos aminoácidos pueden sufrir fosforilaciones (P) y acetilaciones (Ac); dichos procesos neutralizan las cargas positivas en las histonas, con lo que disminuye su afinidad por el ADN y el empaquetamiento se relaja.

## LA ARQUITECTURA FUNCIONAL DEL ADN

Las histonas fueron identificadas por Albrecht Kossel en 1884 en glóbulos rojos de oca (a diferencia de los mamíferos, los hemáties de las aves y de numerosos reptiles sí poseen núcleo). Más tarde, se demostró su presencia en el núcleo de todas las células eucariotas. Se trata de proteínas simples, de pequeño tamaño y dotadas de carga eléctrica positiva, lo que facilita su interacción con el ADN, de carga negativa.

Esa asociación de ADN e histonas da lugar a un complejo nucleoproteico denominado fibra de cromatina. Dicha fibra presenta varios niveles de organización sucesivos [véase «Evolución de la cromatina», por G. A. Babbitt; en este mismo número], el mayor de los cuales se corresponde con el cromosoma totalmente condensado (metafásico), de unos 1400 nanómetros de diámetro. Al analizar el cromosoma con más y más detalle, aparecen estructuras de empaquetamiento cada vez menores. Las unidades fundamentales de la fibra de cromatina son los nucleosomas, pequeñas «perlas» compuestas de histonas y ADN, de geometría discoidal y con unos 11 nanómetros de diámetro.

Según las características estructurales y funcionales que las histonas desempeñan en el nucleosoma, podemos distinguir entre las histonas del cuerpo central (*core*) y las de enlace (*linker*). A las primeras pertenecen las familias H2A, H2B, H3 y H4. Estas se agrupan en octámeros formados por dos copias de cada familia. Cada una de estas asociaciones de ocho histonas conforma el cuerpo central de un nucleosoma, en torno al cual la molécula de ADN se enrolla dos veces, lo que comprende entre 146 y 200 pares de bases. Las histonas de enlace, pertenecientes a la familia H1, se encargan de sellar los dos giros del ADN alrededor de la estructura central. Ello permite una compactación adicional de la cromatina y facilita su organización en estructuras de orden superior.

Los genes que codifican las histonas se encuentran presentes en el genoma de todos los organismos eucariotas: animales, plantas y hongos. Durante los últimos cuarenta años, numerosos estudios han puesto de manifiesto que dichos genes comparten una serie de características. Entre ellas destacan la ausencia de intrones (segmentos de ADN intermedios no codificantes), una expresión coordinada con la división celular,

así como la presencia de múltiples copias relativamente homogéneas (repetidas entre decenas y cientos de veces) agrupadas en determinadas regiones del genoma. Esta organización favorece una expresión muy rápida de las histonas, cualidad necesaria durante los procesos de división celular debido a la gran demanda de estas proteínas cuando el material hereditario se duplica.

En un principio, las histonas fueron consideradas un mero soporte para la organización del ADN, carente de toda función relevante. Durante la segunda mitad del siglo xx, esta visión simplista coincidió con el desarrollo de la biología molecular y el estudio funcional del ADN, lo que acentuó la pérdida progresiva del interés por el estudio de las histonas y la cromatina. Por otro lado, la aparente ausencia de diversidad génica entre los miembros de esta familia reforzó la idea de su función meramente estructural.

Todo cambió cuando, en la década de los noventa, David Allis, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, demostró que las histonas regulaban el empaquetamiento y desempaquetamiento de diferentes regiones del genoma en respuesta a señales celulares específicas. Ello implicaba que estas proteínas «simples» controlaban la expresión o represión selectiva de los genes mediante la reorganización de la cromatina. En otras palabras, las histonas proporcionan el soporte físico en el que tiene lugar la mayoría de los procesos metabólicos inherentes al material hereditario, por lo que constituyen también la última barrera física que separa el ADN de los complejos con los que este debe interactuar para desempeñar todas sus funciones.

## UNA DIVERSIDAD SORPRENDENTE

El descubrimiento del papel regulador de las histonas en el metabolismo del ADN abrió la puerta al estudio integrado de la estructura y función del material hereditario. Sin embargo, la aparente homogeneidad de los genes asociados a estas proteínas continuaba siendo irreconciliable con su gran diversidad funcional.

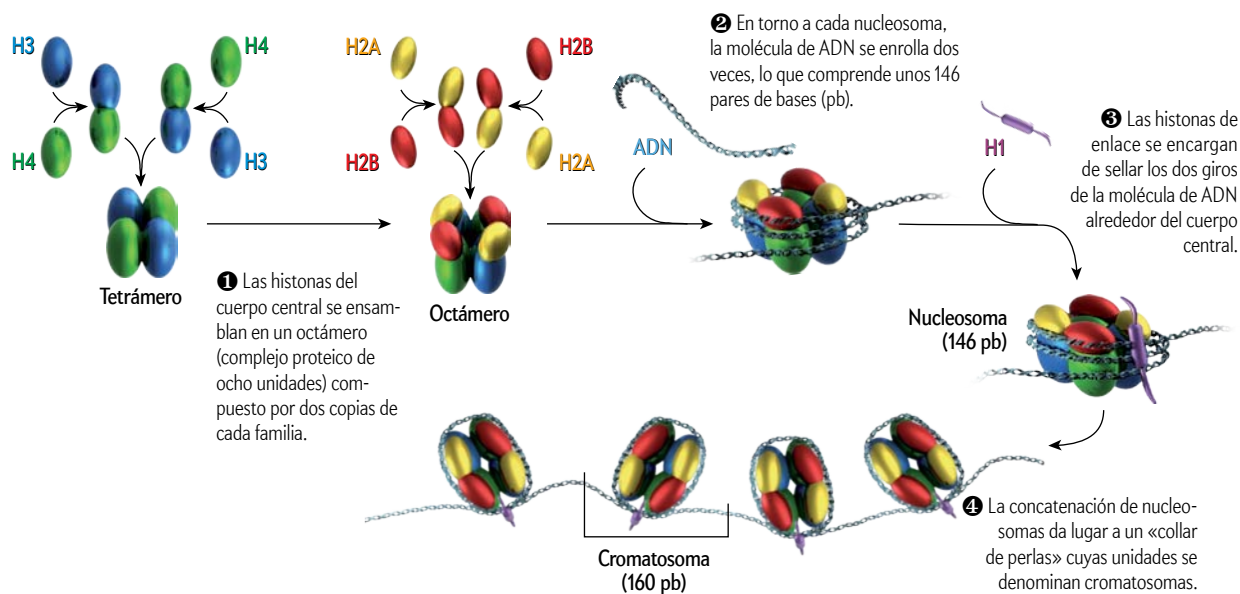
La solución a dicha paradoja habría de esperar hasta el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva del ADN. El resultado puso de manifiesto lo que muchos investigadores intuían: la familia de las histonas abarcaba, en realidad, una diversidad génica extraordinaria. Se descubrió así la existencia de una gran variedad de histonas, desde algunas casi idénticas entre sí hasta otras muy divergentes, pasando por un amplio abanico de formas intermedias. Fue precisamente el grupo de histonas divergentes, o histonas variantes, el que más llamó la atención de los investigadores debido a sus grandes diferencias con las histonas típicas o «canónicas».

De todas ellas, la familia de la histona de enlace H1 reúne el mayor elenco de variantes, con funciones específicas en diferentes tejidos y etapas del desarrollo. Aunque en menor medida, también las histonas del cuerpo central del nucleosoma exhiben variantes, entre las que se encuentran las que quizá sean las más estudiadas hasta la fecha, las histonas H2A.X y H2A.Z, involucradas en la reparación del ADN y en la regulación de la expresión génica, respectivamente. También se han identificado variantes en la familia H3, como H3.3 (que interviene en la reorganización de la cromatina espermática de los mamíferos)

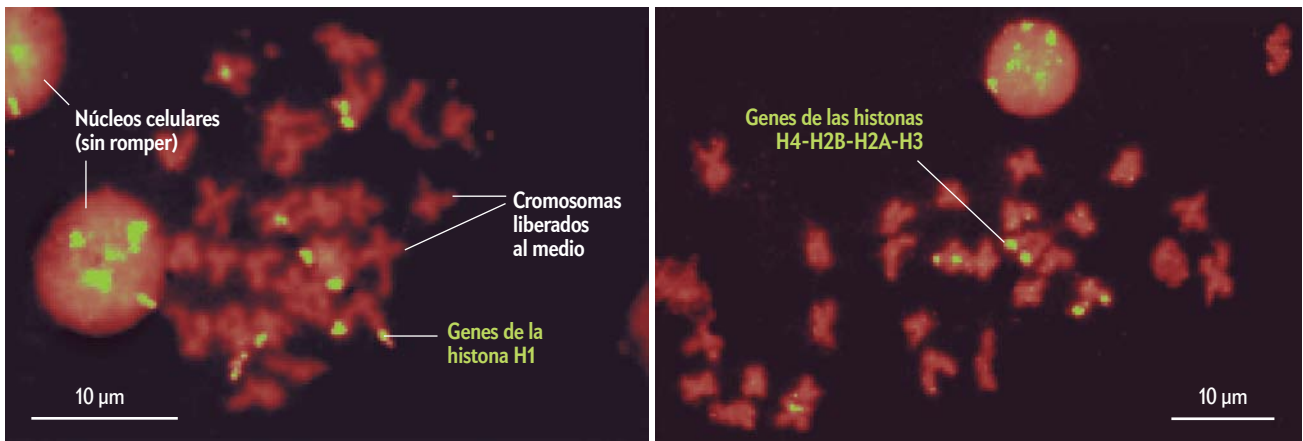
## FAMILIAS DE HISTONAS

### Un collar de perlas

Las histonas sustentan el empaquetamiento del ADN en la fibra de cromatina. Las unidades fundamentales de esta compleja estructura son los nucleosomas, resultantes del ensamblaje de histonas y ADN, los cuales se concatenan en una suerte de «collar de perlas». En función de su disposición en el nucleosoma, las histonas se clasifican en cinco familias principales: las que forman el cuerpo central (H2A, H2B, H3 y H4) y las que se encargan de sellar los dos giros de ADN en torno a este (H1). El esquema muestra el ensamblaje de un nucleosoma.







**LAS HISTONAS EN EL GENOMA:** Los genes que codifican las histonas se encuentran presentes en múltiples regiones del genoma. Gracias al empleo de sondas moleculares específicas para el mejillón *Mytilus galloprovincialis*, la detección de dichos genes (fluorescencias) mediante la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) pone de manifiesto las repeticiones de los genes de la histona H1 (izquierda) y los de las histonas del cuerpo central del nucleosoma (derecha). Estas últimas se organizan en unidades de repetición. En el caso de *Mytilus galloprovincialis*, la organización de dicha unidad es H4-H2B-H2A-H3.

y CENPA (responsable de la organización de la cromatina en los centrómeros de los cromosomas), así como diferentes variantes exclusivas de la línea germinal masculina en el caso de H2B (TH2B, H2BFW y subH2Bv).

Las histonas variantes desempeñan un papel fundamental en los procesos de condensación y descondensación de la cromatina. Dichas transformaciones dinámicas se deben a la combinación de tres mecanismos: el reemplazamiento de histonas canónicas por histonas variantes (especializadas), modificaciones químicas en la estructura de las histonas (modificaciones postraduccionales) y la asociación con complejos capaces de remodelar la estructura de la cromatina. La combinación adecuada de estos tres mecanismos activa y regula procesos concretos en el material hereditario. Por ejemplo, la sustitución de la histona H2A por la variante H2A.X, seguida de un proceso de fosforilación de la proteína, propicia la reparación del ADN. La correcta coordinación de estos mecanismos para lograr un resultado u otro se conoce como *código de histonas*. Sin embargo, se ignora si dicho código queda determinado por las propias histonas o si, por el contrario, existe algún mecanismo superior que «ordena» tales modificaciones. Hoy en día, descifrar este código representa la última frontera del conocimiento acerca del metabolismo del material hereditario en el núcleo celular.

### EVOLUCIÓN CONCERTADA

Dada la gran diversidad de esta familia de proteínas, cabe preguntarse por su origen y por los mecanismos evolutivos que han posibilitado la aparición de todas sus variantes. La organización del material hereditario en la fibra de cromatina resulta exclusiva de los organismos eucariotas. El origen de las histonas, sin embargo, parece remontarse a las arqueobacterias, un grupo de microorganismos unicelulares que empaquetan su material hereditario mediante pseudohistonas, una clase de proteínas similares a las histonas. Durante las dos últimas décadas, Kathleen Sandman y John N. Reeve, de la Universidad estatal de Ohio, han caracterizado las pseudohistonas y su relación con la organización del material hereditario en esta clase de microorganismos. A pesar de ser más simples que las histonas eucariotas,

también las pseudohistonas forman estructuras alrededor de las cuales se enrollan unos 60 pares de bases de ADN.

El origen arqueobacteriano de las histonas eucariotas fue sugerido en 1998 por Sandman y Reeve al hilo de una hipótesis novedosa para explicar el origen del primer eucariota, publicada ese mismo año en la revista *Nature* por William Martin, por entonces en la Universidad Técnica de Braunschweig, y Miklós Müller, de la Universidad Rockefeller. Dicha hipótesis postulaba que el núcleo de la célula eucariota se originó a partir de una arqueobacteria ancestral. De ella habría adquirido una organización del material hereditario basada en la asociación de proteínas y ADN.

Las histonas y el mecanismo de empaquetamiento del ADN se habrían originado, por tanto, hace más de 2000 millones de años en el ancestro común de arqueobacterias y eucariotas. Ello facilitó el incremento del tamaño del genoma y el desarrollo de la complejidad característica de las células eucariotas. A lo largo de la evolución, la diferenciación entre las cinco familias de histonas representó un hito en el empaquetamiento eficiente del material genético.

En un principio, ese proceso evolutivo se atribuyó a un mecanismo molecular conocido como evolución concertada. Este consiste en la recombinación de material genético entre diferentes copias de un único tipo de genes en diversas regiones del genoma, lo que conduce a una homogeneización extensiva de dichos genes como un único bloque de información e impide la alteración de sus secuencias de ADN.

La relevancia de ese mecanismo se debe a que, por lo general, todas las copias de genes de una familia deben hallarse operativas, por lo que han de evitarse mutaciones perniciosas. Cuando un gen sufre una mutación y se inactiva, el mecanismo de evolución concertada toma como molde alguna de las copias no mutadas (funcionales) para reparar el gen alterado. Podemos comparar el proceso con el funcionamiento de una cooperativa: cuando uno de sus miembros se ve en problemas, los demás lo ayudan a recuperarse para que toda la familia de genes continúe funcionando. Durante más de 30 años, la comunidad científica dio por sentado que la evolución concertada daba cuenta de la evolución de casi todas las familias de

genes. De hecho, la familia génica de las histonas constituyó durante decenios uno de los ejemplos más utilizados para ilustrar este mecanismo.

Sin embargo, la gran cantidad de variantes de histonas descubiertas a finales del siglo XX se antojaba demasiado elevada como para que su evolución pudiera explicarse mediante un mecanismo que promovía tal grado de homogeneidad génica. Para entender por qué, imaginemos que un gen sufre una mutación que, si bien lo inhabilita para desempeñar la misma función que el resto de sus compañeros, le permite llevar a cabo una nueva tarea, casi idéntica, pero que complementa y mejora el funcionamiento del bloque. El problema con el mecanismo de evolución concertada reside en que este es ciego a la hora de evaluar si esa nueva función supone una mejora o no: el gen «díscolo» se repara y todo vuelve al estado original. Como resultado, toda la familia debe evolucionar como un bloque.

¿Puede ese mecanismo de evolución por bloques derivar en la gran variedad de histonas que han aparecido en el curso de la evolución? Un protozoo posee solo un tipo de histona H1. Pero, si nos adelantamos unos millones de años y consideramos un mejillón, veremos que este presenta dos tipos de histonas H1. Un reptil cuenta con tres variantes, y un mamífero, con más de diez. Fue esta diferenciación en histonas variantes, especializadas en funciones concretas, lo que desempeñó un papel clave en la regulación del metabolismo del ADN. Sin em-

bargo, los mecanismos de evolución conocidos a finales del siglo pasado no permitían explicar el origen de dicha diversidad.

## NACER Y MORIR

Con el objetivo de buscar una solución a dicha pregunta, nuestro grupo de investigación se propuso analizar el mecanismo de evolución molecular de las histonas en organismos eucariotas. Nuestros resultados, publicados entre los años 2004 y 2011, pusieron de manifiesto que la evolución de las histonas obedecía a un patrón molecular distinto. En primer lugar, acontece una duplicación de genes (generación fortuita de una copia de un segmento de ADN que contiene un gen). Después, dado que el gen original continúa desempeñando su función, la copia es libre de sufrir mutaciones con mayor rapidez y puede desarrollar funciones complementarias. Por último, un proceso selectivo se encarga de eliminar las variantes menos adaptadas («deletéreas»). Este mecanismo de evolución molecular se conoce como evolución mediante nacimiento y muerte, y fue propuesto en 1992 por Mastoshi Nei, de la Universidad estatal de Pensilvania, y Austin L. Hughes, de la Universidad de Indiana.

Si retomamos el ejemplo de la cooperativa, el mecanismo de nacimiento y muerte equivaldría a la instauración de un comité evaluador. Cuando aparece una mutación, el comité examina durante un tiempo la nueva función del gen mutado. Si esta resulta beneficiosa para el grupo, se incorpora a la coo-

## MECANISMOS DE EVOLUCIÓN MOLECULAR

# Nacer y morir

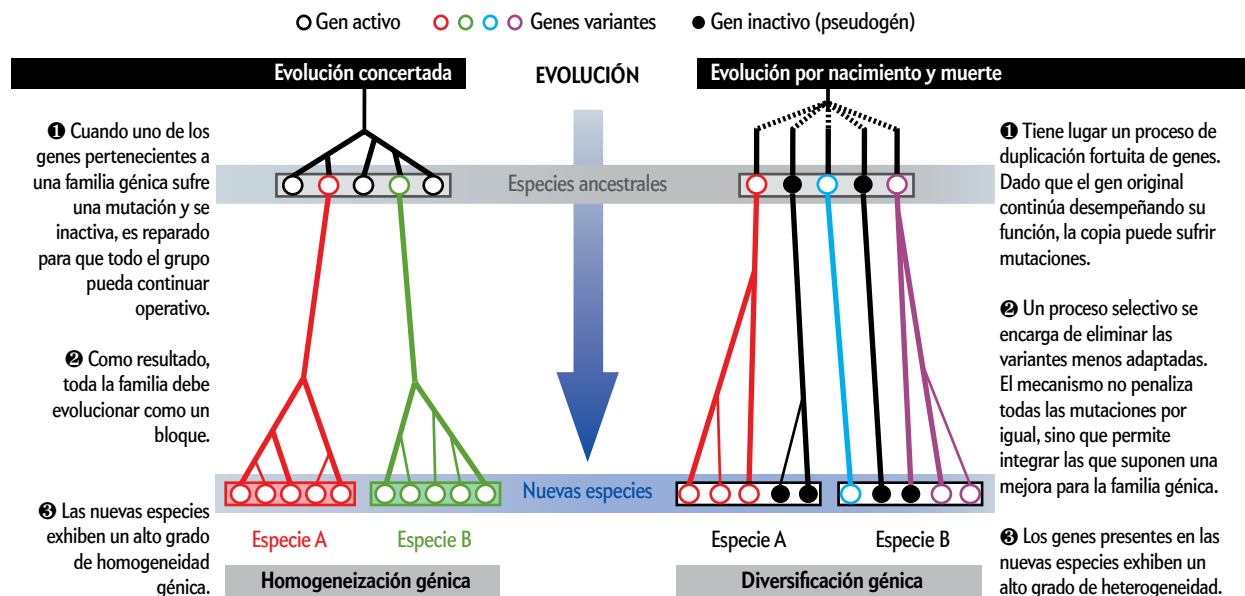
Hasta hace unos años, se creía que la evolución de casi todas las familias de genes podía explicarse mediante el mecanismo de *evolución concertada*, según el cual todos los genes de una misma familia génica evolucionan de manera homogénea, como un bloque. Sin embargo, dicho mecanismo resultaba difícil de reconciliar con la gran

variedad de histonas descubiertas a finales del siglo XX.

A lo largo de los últimos años, nuestro grupo de investigación, en colaboración con Ciro Rivera Casas, también en la Universidad de La Coruña, ha demostrado que la gran diversidad de esta familia de proteínas se debe a que estas siguieron un meca-

nismo evolutivo mucho más versátil, denominado *evolución por nacimiento y muerte*. Ello aumentó el grado de especialización de la fibra de cromatina, lo que permitió a la célula atender el abanico de necesidades vinculadas al empaquetamiento del ADN en diferentes tejidos y estadios de desarrollo.

INVESTIGACIÓN Y GÉNICAS, SEGÚN R. GONZÁLEZ ROMERO, J. LAUSIO, J. MÉNDEZ Y J. M. ERRIÑ LÓPEZ





perativa; en caso contrario, el gen se inactiva o se devuelve a su estado original. En términos biológicos, el papel del comité evaluador lo desempeña la selección natural. Este proceso conduce a un incremento del número de genes en el genoma, así como a la diversificación y especialización de sus funciones. En la actualidad, el mecanismo de nacimiento y muerte se ha convertido en el modelo principal para dar cuenta de la evolución de la mayoría de las familias génicas presentes en eucariotas.

Es interesante reseñar que, a pesar de que dicho mecanismo ha determinado la evolución de las cinco familias de histonas, las tasas de nacimiento y muerte de los genes asociados no

son homogéneas entre ellas ni entre los tejidos donde estos se expresan. La gran diversidad de variantes presentes en la familia H1, por ejemplo, contrasta con el moderado número de variantes de H2A y H3, así como con el bajo número de variantes de H2B y H4. Del mismo modo, el tejido germinal tiende a mostrar una diversidad de variantes mucho mayor que la línea celular somática.

### COMPLEJIDAD CELULAR

La evolución mediante nacimiento y muerte queda representada de manera muy clara en el caso de la familia H1: su multitud de variantes se debe a una tasa elevada de nacimientos de genes,

## EVOLUCIÓN DE LAS HISTONAS

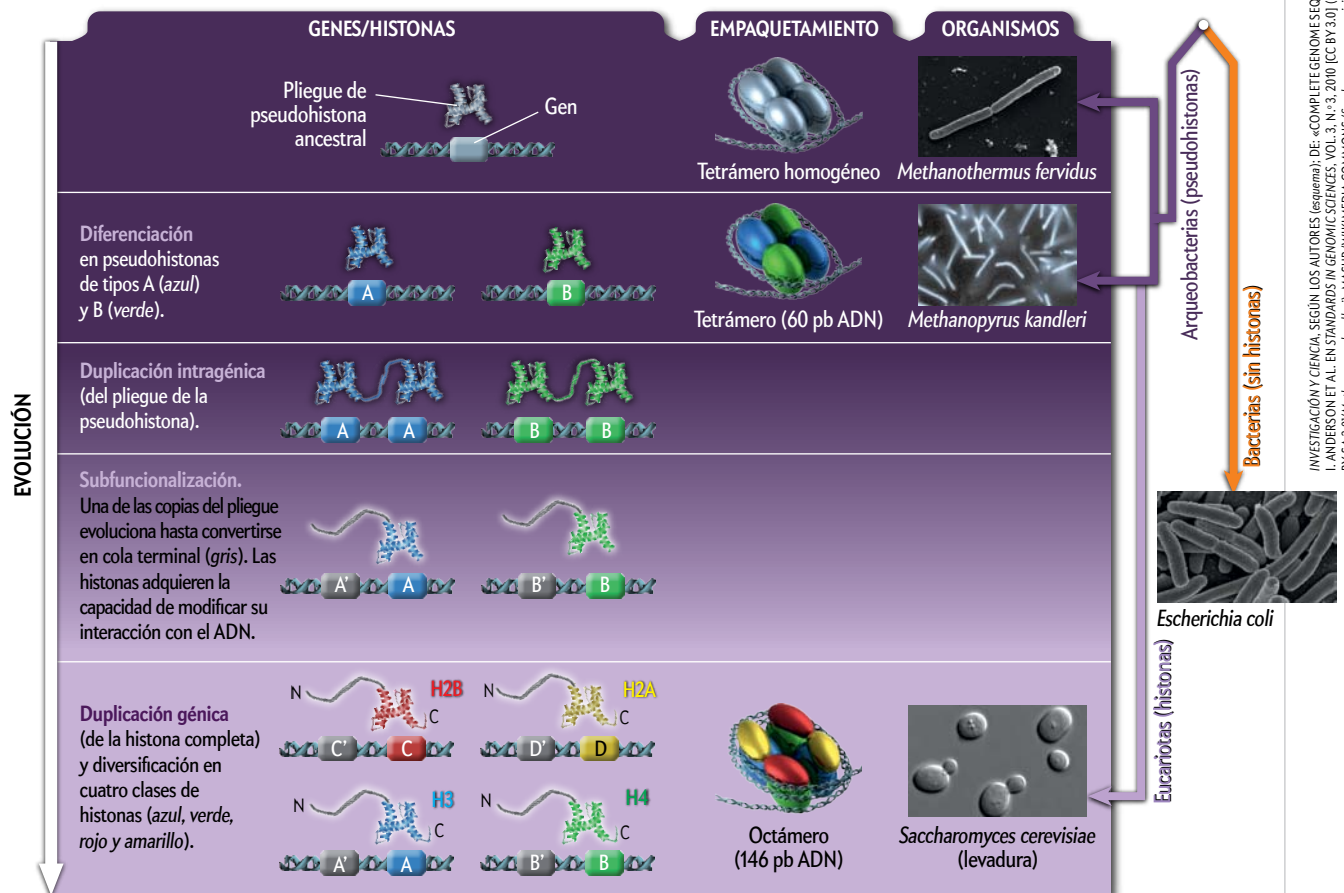
# De los primeros nucleosomas a los actuales

Según los estudios de Harmit S. Malik y Steven Henikoff, del Centro de Investigación sobre el Cáncer Fred Hutchinson de Seattle, la evolución de las histonas procedió en tres etapas. Durante la primera se habrían diferenciado dos tipos de pseudohistonas, cuya asociación en un tetrámero podía compactar el ADN. En una segunda fase habrían aparecido cuatro clases de histonas, las cuales podían formar un octámero

y empaquetar una gran cantidad de material genético. Por último, la duplicación recurrente de los genes de histonas habría permitido el incremento de su número de copias en el genoma. Ello hizo posible la expresión de una gran cantidad de histonas y trajo consigo la capacidad para empaquetar el ADN con enorme rapidez.

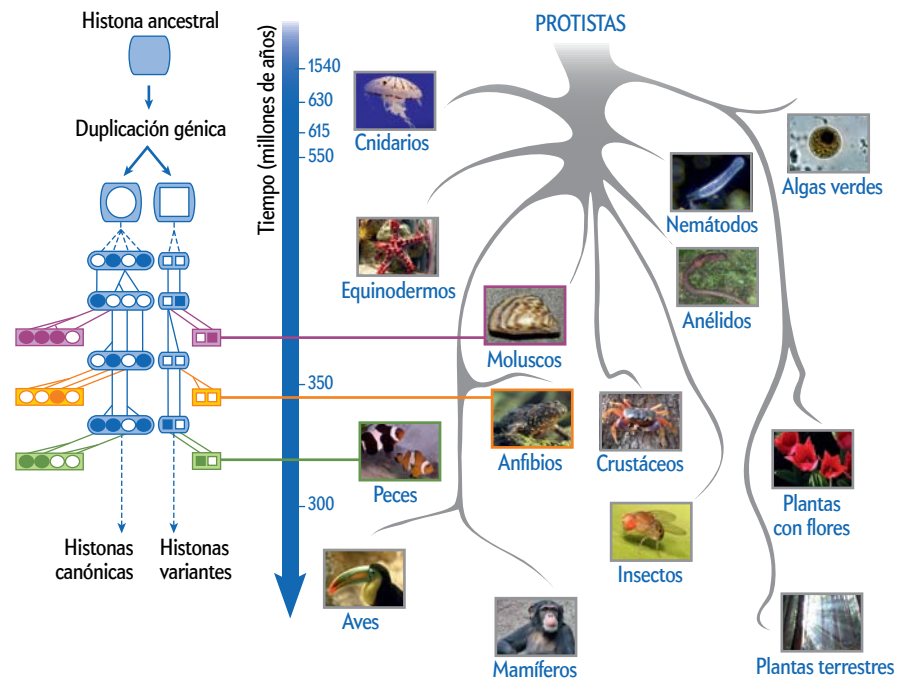
En esta figura se detallan los pasos evolutivos que condujeron a la aparición de his-

tonas especializadas. El proceso se describe en términos de la evolución del pliegue de la histona (*histone fold*), una región de la proteína cuya estructura espacial facilita la unión de las histonas en el nucleosoma (*estructura con forma de H*). Gracias a la duplicación génica de este pliegue y su posterior subfuncionalización en cola terminal, las histonas adquirieron la capacidad clave de regular su interacción con el ADN.



INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, SEGÚN LOS AUTORES (esquema); DE: «COMPLETE GENOME SEQUENCE OF METHANOTHERMUS FERREDOXINUS (V245)», POR L. ANDERSON ET AL. EN STANDARDS IN GENOMIC SCIENCES, VOL. 3, N.º 3, 2010 [CC BY 3.0] (Methanothermobacter ferredoxinus); MASUR/WIKIMEDIA COMMONS (Methanopyrus kandleri); MASUR/WIKIMEDIA COMMONS (Saccharomyces cerevisiae); ROCKY MOUNTAIN LABORATORIES/NIH/NIH (Escherichia coli)

**EL MECANISMO EVOLUTIVO** de nacimiento y muerte permitió la diferenciación y evolución independiente de las histonas canónicas (*círculos*) y variantes (*cuadrados*). Estas fueron asumiendo funciones específicas y propiciaron el aumento de la complejidad de las células y de los seres vivos. A lo largo de la evolución, los distintos linajes de histonas derivaron en los de especies concretas (*colores*).



mientras que su especialización funcional en segmentos locales de la cromatina obedece a la selección de dicha diversidad.

Durante los últimos diez años, nuestro grupo ha abordado el estudio de las proteínas nucleares básicas del esperma (SNBP, por sus siglas en inglés), pertenecientes a la familia H1. Estas se encargan de facilitar el empaquetamiento organizado del ADN en el núcleo del espermatozoide, seis veces menor que el de una célula somática. Dichas proteínas surgieron hace unos 1000 millones de años. Si bien fueron identificadas en el núcleo de los espermatozoides a finales del siglo XIX, su origen evolutivo continuaba siendo un misterio. Nuestros resultados publicados en 2006 revelaron que las proteínas SNBP del esperma y las histonas H1 de las células somáticas compartían un origen evolutivo común a partir de una proteína H1 ancestral. Ello habría facilitado la aparición de la línea celular germinal y, con ello, la de la reproducción sexual.

Trabajos posteriores de nuestro grupo, realizados en 2008 y 2009, revelaron que las proteínas SNBP de la línea germinal siguieron un proceso evolutivo que propició la reducción progresiva de su tamaño y el incremento de su afinidad por el ADN, lo que permitió un empaquetamiento aún mayor en el núcleo de las células espermáticas. Nuestros estudios más recientes, publicados este mismo año, han demostrado que las proteínas SNBP y la familia de histonas H1 no solo comparten un origen evolutivo común, sino que, en ambos casos, su evolución ha estado gobernada por el mecanismo de nacimiento y muerte.

El origen del empaquetamiento del ADN en la cromatina del núcleo celular eucariota se remonta a hace más de 2000 millones de años. Esta estrategia de empaquetamiento ha demostrado ser una elección óptima para solucionar el problema evolutivo de la acumulación de material genético. Parece probable que otros mecanismos alternativos, menos eficientes, hayan sido eliminados por medio de la selección natural. Quizá la mayor ventaja de la cromatina se deba a su versatilidad y dinamismo, pues no solo constituye una solución arquitectónica de enorme eficiencia para organizar el material hereditario, sino también

una base estructural y funcional susceptible de un sinnúmero de mejoras progresivas. La diversificación de los genes de histonas representa la base a partir de la cual se ha diferenciado un lienzo repleto de variantes funcionales especializadas. Ello ha permitido configurar mecanismos de empaquetamiento y regulación del ADN extremadamente precisos y coordinados. De este modo, la aparición y el progresivo refinamiento de dichos mecanismos moleculares han posibilitado la evolución de la complejidad celular y, en última instancia, la propia evolución de las especies.

**José M. Eirín López** y **Josefina Méndez** son profesores de genética en la Universidad de La Coruña y directores del grupo XENOMAR-CHROME-VOL. Investigan junto con **Rodrigo González Romero** la evolución de la fibra de cromatina. Durante los últimos años, y en colaboración con **Juan Ausió**, profesor de bioquímica en la Universidad de Victoria (Canadá), han descifrado los mecanismos moleculares que rigen la evolución de los genes de las histonas.

**PARA SABER MÁS**

**The language of covalent histone modifications.** B. Strahl y C. D. Allis en *Nature*, vol. 403, págs. 41-45, 2000.

**Concerted and birth-and-death evolution in multigene families.** M. Nei y A. P. Rooney en *Annual Review of Genetics*, vol. 39, págs. 121-152, 2006.

**Long-term evolution of histone families: Old notions and new insights into their diversification mechanisms across eukaryotes.** J. M. Eirín López, R. González Romero, D. Dryhurst, J. Méndez y J. Ausió en *Evolutionary Biology: Concept, Modeling, and Application*, dirigido por P. Pontarotti, págs. 139-162. Springer Verlag, 2009.

**Origin and evolution of chromosomal sperm proteins.** J. M. Eirín López y J. Ausió en *Bioessays*, vol. 31, págs. 1062-1070, 2009.

**The nucleosome family: Dynamic and growing.** J. Zlatanova, T. C. Bishop, J. M. Victor, V. Jackson y K. E. van Holde en *Structure*, vol. 17, págs. 160-171, 2009.

**Xenomar-Chromevol.** Grupo de investigación de la estructura y evolución de la cromatina de la Universidad de La Coruña: [chromevol.udc.es](http://chromevol.udc.es)





BASES GENÉTICAS

# LA FUNCIÓN REGULADORA DEL GENOMA

El proyecto internacional ENCODE ha revelado que la mayor parte de nuestro ADN, antes denominado «basura», se encarga de organizar y regular los genes que codifican proteínas

*Rafael R. Daga, Silvia Salas-Pino y Paola Gallardo*

**E**N EL AÑO 2001 FINALIZÓ EL PROYECTO GENOMA HUMANO Y SE CONOCIÓ LA SECUENCIA de nuestro ADN, esto es, la lista de «letras» que conforman los cromosomas de nuestras células. Pero la gran expectación inicial se desvaneció cuando se descubrió que, a pesar de haber descifrado el libro de instrucciones que sustenta la vida humana, solo se sabía interpretar una pequeña parte de él, alrededor del 1,5 por ciento. Ese porcentaje correspondía, en su mayoría, a genes que codificaban proteínas con una función concreta (estructural, enzimática, hormonal o inmunitaria) en nuestro organismo. El resto del genoma no parecía ejercer ninguna función relevante, por lo que se le denominó ADN «basura».

## EN SÍNTESIS

Tras finalizar la secuenciación del genoma humano en 2001 se puso de manifiesto que una gran parte de él no parecía ejercer ninguna función relevante, por lo que se le denominó ADN «basura».

Durante más de diez años, el proyecto internacional ENCODE se ha esforzado en desentrañar el significado de esa enorme proporción del genoma.

Los hallazgos han revelado la enorme complejidad de organización del genoma. En él se han identificado numerosos elementos reguladores responsables de la activación o represión de los genes. Los resultados del proyecto tendrán una importante repercusión en el diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades humanas.

**MÁS ALLÁ DE LA CONFIGURACIÓN** en doble hélice del ADN, nuestro genoma presenta una intrincada red de interconexiones entre sus distintas regiones.





Aparte de la incógnita que planteaba la enorme proporción de ADN sin valor aparente, varias preguntas quedaban todavía abiertas. ¿Cómo se utilizaba y controlaba la información contenida en nuestro genoma? ¿Cómo se disponían y regulaban los genes? ¿Cómo la ingente cantidad de códigos daba lugar a un organismo vivo? Asimismo, resultaba de especial interés averiguar la forma de utilizar toda esa información para llegar a diagnosticar y curar ciertas enfermedades humanas. Los esfuerzos para dar significado a la secuencia de los más de 3000 millones de nucleótidos (formados por las bases adenina, citosina, guanina y timina, o A, C, G, T) que componen el genoma humano no habían hecho más que empezar.

Con el objetivo de paliar este vacío en el conocimiento, hace unos diez años se emprendió un proyecto piloto a escala internacional, financiado y promovido por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos (NH-GRI, por sus siglas en inglés). Bautizado como *Encyclopedia of DNA Elements* (ENCODE), el proyecto trataba de descifrar ese 98,5 por ciento del genoma, cuya función se desconocía. La iniciativa fue desarrollada por un consorcio compuesto por 442 investigadores, pertenecientes a 32 instituciones de países como EE.UU., Reino Unido, Singapur, Japón, Suiza y España, entre otros. En nuestro país, cabe destacar la participación del Centro de Regulación Genómica, en Barcelona, que ha liderado el grupo de análisis de ARN. También han participado algunos investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas y se ha contado con el apoyo del Instituto Nacional de Bioinformática. El proyecto finalizó en septiembre de 2012, y como resultado se publicaron 30 artículos científicos, seis de ellos en la revista *Nature* y el resto en *Genome Research* y *Genome Biology*.

Mediante el estudio de 147 tipos celulares y el empleo de una combinación de análisis informáticos, anotación manual y validación experimental, el proyecto ENCODE ha revelado que gran parte del genoma humano contiene elementos funcionales. Entre ellos se incluyen las regiones responsables de codificar proteínas (los genes propiamente dichos) y las que regulan la expresión de los genes. De hecho, el proyecto concluyó que una enorme proporción del ADN, el que no contiene genes y que había sido considerado «basura», correspondía a elementos reguladores.

Los resultados pusieron también de manifiesto que numerosas alteraciones en la secuencia de ADN asociadas a enfermedades humanas no se producen en los genes sino en las regiones reguladoras, lo que cambia la visión tradicional sobre el origen de la disfunción celular responsable de ciertos trastornos.

Todos los datos generados en el proyecto son de libre acceso y representan una valiosa fuente de información para la comunidad científica, lo que ha contribuido enormemente al conocimiento que se tiene sobre el genoma humano.

### UNA NUEVA VISIÓN

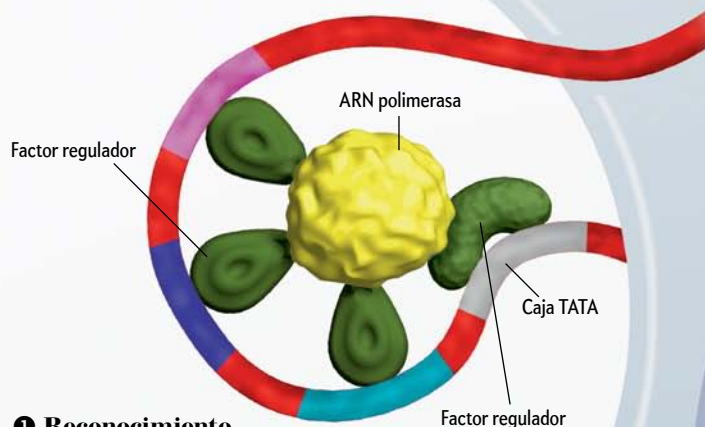
La regulación génica determina cuándo, cuánto y dónde (en qué tejido) se expresa un gen concreto. Se trata de un proceso mucho más complejo de lo que nadie se había planteado; tanto, que cuando finalizó la segunda fase del proyecto se anunció que los datos obtenidos harían modificar varios de los conceptos recogidos en los libros de texto actuales.

Los resultados de ENCODE han demostrado que la expresión de los genes está influenciada no solo por secuencias de ADN reguladoras cercanas a estos, sino por otras regiones muy distantes.

Además, se ha demostrado que una parte de la regulación de los genes está controlada también por moléculas de ARN es-

## ¿Cómo se controla la activación de los genes?

Aparte de codificar las proteínas esenciales para el funcionamiento de nuestras células, una gran proporción del genoma humano se encarga de regular si un gen responsable de una proteína se activará o no. El proyecto ENCODE ha profundizado en el estudio de los mecanismos de regulación que se detallan en la ilustración.

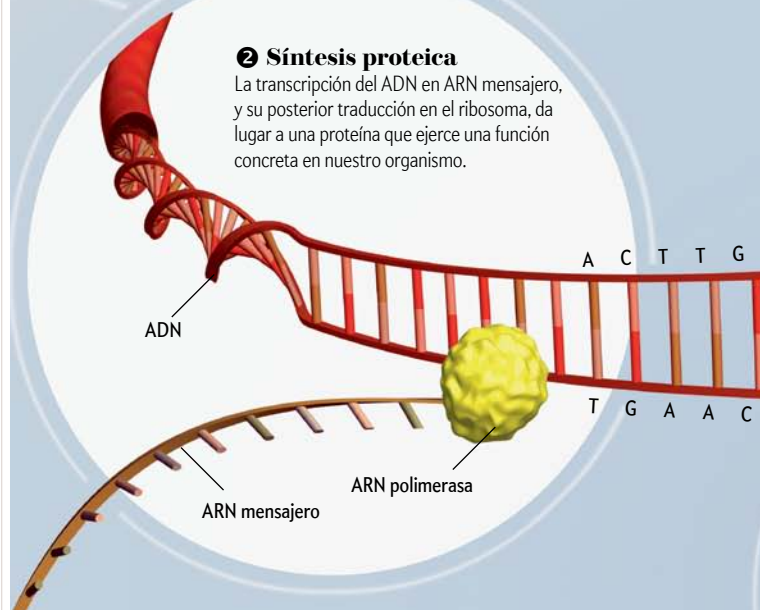


### 1 Reconocimiento de las secuencias reguladoras

La maquinaria transcripcional reconoce las secuencias reguladoras de ADN (*barras de distintos colores sobre la fibra de ADN, en rojo*). En el reconocimiento participa la ARN polimerasa, enzima que se asocia a diferentes factores reguladores (*verde oscuro*). Este complejo se une por un lado al promotor (*caja TATA, blanco*) y por otro, a otras secuencias (por ejemplo, potenciadores) aguas arriba del promotor.

### 2 Síntesis proteica

La transcripción del ADN en ARN mensajero, y su posterior traducción en el ribosoma, da lugar a una proteína que ejerce una función concreta en nuestro organismo.

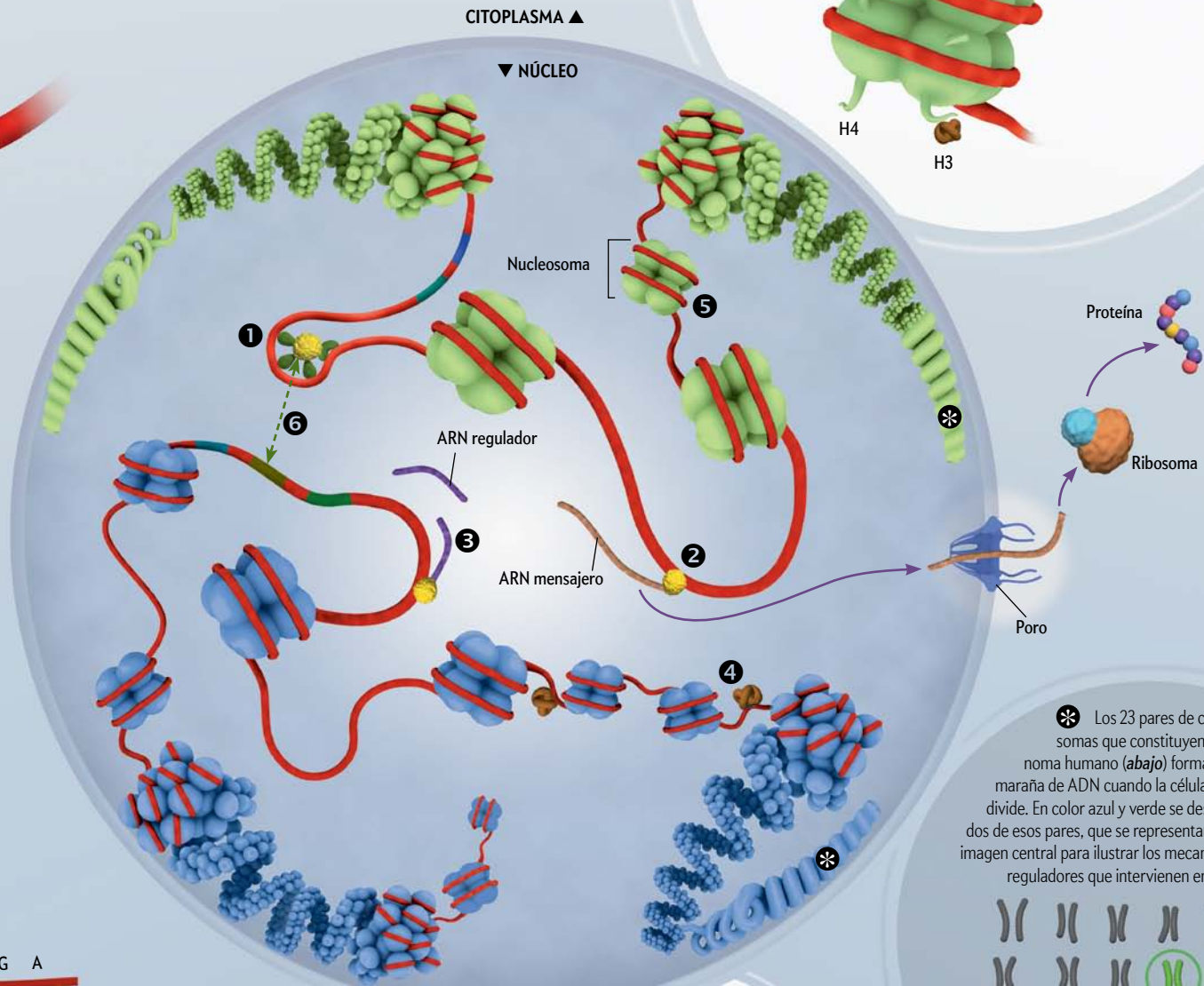


### 6 Conexión de zonas alejadas

La interacción entre distintas regiones cromosómicas permite que ciertas secuencias reguladoras intervengan en la expresión de genes muy alejados.

### 5 Modificación de las histonas

La combinación de distintos subtipos de histonas (H2B, H2A, H4, H3) en los nucleosomas y la adición en estas de grupos moleculares, entre ellos grupos metilo (*marrón*) y acetilo (*verde*), determina también el grado de condensación de la cromatina, el cual influye en la expresión de los genes.



CITOPLASMA ▲

▼ NÚCLEO

Nucleosoma

ARN regulador

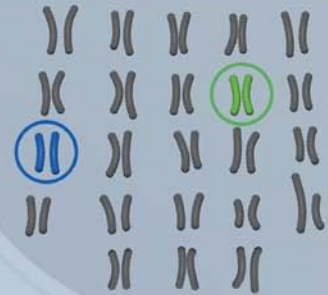
ARN mensajero

Proteína

Ribosoma

Poro

\* Los 23 pares de cromosomas que constituyen el genoma humano (*abajo*) forman una maraña de ADN cuando la célula no se divide. En color azul y verde se destacan dos de esos pares, que se representan en la imagen central para ilustrar los mecanismos reguladores que intervienen en ellos.



### 4 Metilación del ADN

La adición de grupos metilo (*nudos marrones*) a la cadena de ADN influye sobre el grado de empaquetamiento de la cromatina. Una mayor compactación hace menos accesible el ADN a los factores de transcripción, lo que limitará la expresión de un gen.

### 3 Acción del ARN regulador

Una parte del ADN se transcribe en moléculas de ARN que no codifican proteínas, sino que ejercen una función reguladora (ARN regulador). Al unirse a determinadas secuencias de ADN, activan o reprimen ciertos genes.





peciales, que no codifican proteínas, y por modificaciones epigenéticas. Estas últimas consisten en cambios químicos en la secuencia de ADN o en las proteínas asociadas a él (las histonas), que repercuten en el grado de empaquetamiento del ADN y, por tanto, en la accesibilidad que tienen a él las moléculas que regulan la activación de los genes. Cuando un fragmento del ADN se halla empaquetado, no se pueden leer sus genes; por consiguiente, el grado de compactación del ADN representa un importante mecanismo de regulación de la expresión génica [véase «Evolución de la cromatina», por G. A. Babbitt; *en este mismo número*].

Estos resultados han supuesto un cambio en la percepción de la regulación génica como un proceso lineal. Se ha demostrado que no solo importa el contexto genómico de un gen, sino también la disposición tridimensional del ADN y la localización de ese gen en una región (o territorio) concreta del núcleo celular. Detallamos a continuación los datos más relevantes que ha obtenido el proyecto ENCODE sobre los elementos funcionales del genoma.

### UN ABANICO DE ARN

El 62 por ciento de la secuencia del genoma humano da lugar a transcritos. Estos corresponden a moléculas de ARN de dos tipos principales: los que originan una proteína (transcritos codificantes) y los que no (transcritos no codificantes). En el primer caso, la secuencia de ADN se transcribe en una cadena de ARN mensajero (ARNm), que posteriormente será «traducida» por la maquinaria celular en una proteína, como la insulina o la hemoglobina. El genoma humano contiene 20.687 secuencias codificantes, que representan el 2,9 por ciento del total de la información contenida en el genoma.

En el segundo caso, a partir del ADN se formará ARN como producto final, pero este no dará lugar a una proteína, sino que funcionará como elemento regulador de la expresión de otros genes, en unos casos inhibiéndolos y en otros activándolos, según el tipo de ARN del que se trate. Entre las distintas clases de ARN destacan los largos no codificantes (ARNlnc, *long non-coding*) y los pequeños (ARNs, *small*), que cuentan con 9640 y 8801 tipos, respectivamente. Existen varias subclases de ARN pequeños, como el de transferencia (ARNt), el micro ARN (ARNmi), el ARN pequeño nuclear (ARNsn, *small nuclear*) y el ARN pequeño nucleolar (ARNsno, *small nucleolar*), que se clasifican según su localización celular y su lugar de actuación. Por ejemplo, los micro ARN actúan reduciendo los niveles de expresión de otros genes mediante su unión a moléculas de ARN mensajero parcialmente complementarias.

En los últimos años se ha descubierto la importancia de los ARN no codificantes para el funcionamiento y regulación de los genes. Estos ARN actúan a lo largo de casi todo el genoma, aunque la mayoría se sitúan cerca de los genes o en intrones (secuencias que forman parte de un gen pero que son eliminadas una vez que este se transcribe en ARN mensajero). La variedad y cantidad de ARN en las células constituyen un indicio de la relevancia de estas moléculas.

Para elaborar un catálogo de todos los tipos de ARN que existen, el proyecto ENCODE se sirvió de distintos tipos celulares, ya que cada subconjunto de ARN reguladores y codificantes confiere identidad morfológica y funcional a cada tipo de célula.

### REGIONES REGULADORAS

A pesar de que todas las células de nuestro organismo poseen el mismo libro de instrucciones, esto es, la misma información

genética, nuestro cuerpo posee múltiples tipos celulares que conforman los distintos tejidos y órganos. Mientras que todas las células usan una parte común del genoma, algo necesario para llevar a cabo las funciones básicas y ordinarias (como producir energía, recambiar los componentes esenciales, etcétera), cada tipo celular emplea además una parte específica para llevar a cabo tareas concretas dentro del organismo. De este modo, en las neuronas se activan una serie de genes que permanecen inhibidos en las células musculares y que determinan su morfología y funciones particulares, y viceversa. La parte del genoma que un tipo celular no utiliza se reprime y, por consiguiente, dejan de sintetizarse ciertas proteínas. Lo que distingue a unas células de otras es la expresión diferencial de determinados genes y ARN reguladores.

Algunos genes presentan una expresión diferencial en el tiempo, ya que codifican proteínas solo en determinados momentos de la vida de un individuo. Ello reviste especial importancia durante el desarrollo embrionario: existen genes que se activan en cortos períodos de tiempo, cuando se está formando el organismo, y luego son reprimidos para siempre.

La expresión diferencial que da lugar a cada tipo celular es posible gracias a la existencia en el genoma de numerosas regiones reguladoras y de factores que interaccionan con ellas.

Los factores corresponden a proteínas con función reguladora y pueden ser de varios tipos: de transcripción, modificadores de la cromatina o los que intervienen en la unión de otros factores con la doble hélice de ADN, entre otros. Los más conocidos son los factores de transcripción, que se unen a determinadas secuencias de ADN y regulan la transcripción de este en ARN. Entre los distintos factores de transcripción, unos son necesarios para la síntesis de proteínas, que permiten a las células desempeñar sus funciones vitales; otros controlan la expresión de proteínas o transcritos no codificantes (con función reguladora) específicos de cada tipo celular; y otros se activan como respuesta a determinadas situaciones, como la existencia de un patógeno o la ausencia o presencia de un nutriente o una condición de estrés.

Las regiones reguladoras del genoma, o interruptores génicos, corresponden a secuencias de ADN cortas, que operan a modo de códigos de barras, a las que se unen los factores de regulación específicos. En muchos casos, tales regiones se ubican cerca del gen cuya expresión regulan e incluyen elementos funcionales muy diversos: cabe destacar los promotores, que promueven la transcripción que producirá un ARN; los potenciadores, que aumentan la cantidad de ARN que se produce a partir de un gen; los silenciadores, con un efecto contrario a los potenciadores; y los aislantes, que aíslan los elementos reguladores de ciertos genes o grupos de genes de otros vecinos.

El proyecto ENCODE ha realizado un amplio estudio de los elementos reguladores mediante múltiples aproximaciones experimentales. Uno de sus objetivos ha consistido en identificar las regiones del ADN donde se unen proteínas reguladoras, la mayoría de las cuales corresponde a factores de transcripción, como ya se ha comentado. Para ello se seleccionaron 119 proteínas de unión al ADN (las más representativas, entre ellas 87 factores de transcripción y varios componentes de la ARN polimerasa, la enzima encargada de copiar el ADN en ARN). Este análisis se realizó en 72 tipos celulares y se emplearon diversas técnicas de análisis biológico, como la inmunoprecipitación de cromatina seguida de secuenciación (*ChIP-sequencing*). La técnica consiste en inmovilizar los factores unidos al ADN mediante

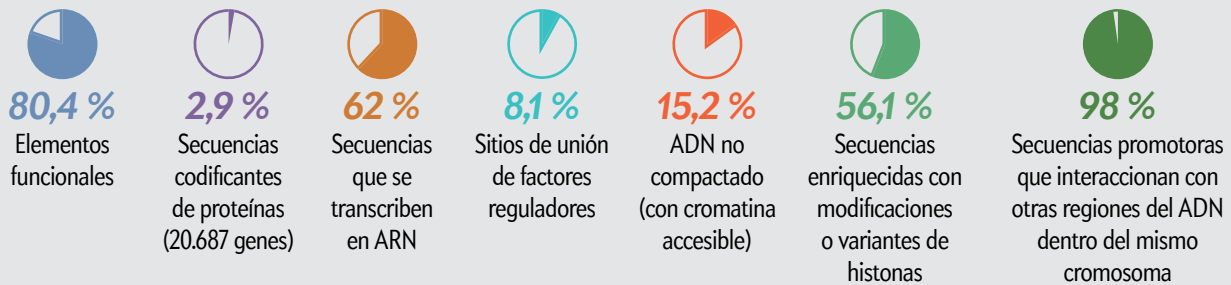
## EL PROYECTO ENCODE, EN CIFRAS

Con el objetivo de describir todos los elementos funcionales de nuestro genoma, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos lanzó en 2003 el proyecto ENCODE. Pretendía paliar el vacío en el conocimiento acerca del 98,5 por ciento de nuestro ADN, cuya función no se sabía interpretar después de haber finalizado su secuenciación en 2001.

La magnitud del proyecto, que finalizó en 2012, se refleja en los siguientes datos:



Los resultados han generado 30 artículos científicos que arrojan luz sobre la función del genoma no codificante. Vemos ahora que las secuencias que antes se consideraban irrelevantes desempeñan un importante papel regulador. Las conclusiones principales del estudio sobre los elementos funcionales del ADN y su proporción en el genoma se resumen aquí:



un tratamiento químico; estos se purifican y, a continuación, se secuencian e identifican los fragmentos de ADN a los que estaban unidos. El análisis permitió establecer que, en promedio, el 8,1 por ciento del genoma corresponde a puntos de unión con proteínas reguladoras. La gran mayoría de los fragmentos de ADN donde se fijan los factores reguladores presentan motivos o secuencias de unión específicas para cada factor, que adquieren una estructura y propiedades que favorecen la interacción con unos reguladores pero no con otros.

### ACCESIBILIDAD DE LA CROMATINA

El ADN se encuentra enrollado sobre unas proteínas (histonas) y el conjunto forma los nucleosomas, la estructura básica de la cromatina [véase «El papel clave de las histonas», por R. González Romero et al.; en este mismo número]. A su vez, la cromatina puede hallarse más o menos compactada, lo que determina la accesibilidad de factores implicados en la regulación de la expresión génica. Una mayor compactación puede limitar el acceso de los factores responsables de transcribir el ADN en ARN y, por consiguiente, dificultar la activación de un gen.

Las zonas donde el ADN se asocia a las histonas pueden identificarse mediante la técnica de hipersensibilidad de la cromatina a la DNAsa I (DHS). La DNAsa I es una endonucleasa, una enzima capaz de cortar regiones de ADN desnudas. Las regiones del ADN unidas a las histonas resultan inaccesibles a la enzima, por lo que quedan intactas tras la digestión. Mediante esta técnica, el proyecto ENCODE ha determinado que el 15,2 por ciento del genoma consiste en regiones de cromatina accesibles (ADN no compactado) y que el 94,4 por ciento de los factores reguladores unidos a sus correspondientes regiones reguladoras se hallan dentro de estas regiones no compactadas.

Este análisis ha constituido otra de las herramientas experimentales para identificar las regiones del ADN con función reguladora. Gracias a él, se ha creado una colección de motivos reguladores. En 41 tipos de células humanas se han descrito más de 8,4 millones de secuencias reguladoras (unos 200.000 por tipo celular) y 45 millones de sitios de unión de proteínas reguladoras. La identificación de tales elementos reviste una importancia especial, puesto que el origen de numerosas enfermedades humanas podría hallarse en estas pequeñas secuencias.

### EL CÓDIGO EPIGENÉTICO

Las histonas que contribuyen al empaquetamiento del ADN pueden ser modificadas químicamente mediante múltiples mecanismos, entre ellos la metilación y la acetilación (adición de un grupo metilo o acetilo, respectivamente). Asimismo, existen distintas variantes de histonas (subtipos de histonas con una secuencia y estructura proteica similares). Tanto las modificaciones de las histonas como la existencia de diferentes variantes aumentan o disminuyen la afinidad de estas proteínas con el ADN, lo que confiere a la cromatina distintas propiedades de accesibilidad y regulación.

Una de las metas del proyecto ENCODE ha consistido en determinar las modificaciones que presentan las histonas a lo largo de todo el genoma. En este caso se empleó también la técnica de inmunoprecipitación de cromatina seguida de secuenciación para detectar de forma precisa a qué regiones del genoma se hallaban unidas varias formas modificadas de histonas. En total, se estudiaron 12 variantes de histonas en 46 tipos celulares humanos y se determinó que el 56 por ciento del genoma se halla altamente enriquecido en estas. Es decir, las variantes de histonas y sus modificaciones químicas no se



distribuyen de forma homogénea, sino que tienden a acumularse en zonas concretas del genoma. De este modo, las histonas metiladas suelen concentrarse en las regiones promotoras de genes reprimidos, mientras que las acetiladas se sitúan con preferencia en torno a genes activos.

Por otro lado, el análisis reveló que los estados modificados de las histonas, así como la actividad transcripcional de las regiones asociadas a ciertas variantes de histonas, varía enormemente de un tipo celular a otro; es decir, el hecho de que una célula se diferencie en un tipo u otro dependerá en parte de la composición en sus diferentes variantes de histonas y de la modificación química que experimenten estas.

Otra forma mediante la que se regula la expresión de los genes es la modificación química de algunos nucleótidos que componen la secuencia de nuestro genoma. La metilación del ADN, junto con la modificación de las histonas mencionada, forman parte del código epigenético.

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo en las bases citosina, generalmente en las secuencias genómicas donde se repite el dinucleótido CG, llamadas islas CpG, que suelen aparecer dentro o cerca de los promotores de los genes o sitios de inicio de la transcripción. La presencia de estas metilaciones en las regiones reguladoras hace que unos genes se expresen y otros permanezcan inactivos. Determinadas enfermedades se producen no porque un gen esté dañado, sino porque el patrón de metilación de la región reguladora (promotor o interruptor génico) está alterado, lo que provoca que un gen se exprese cuando no debe, o viceversa.

Mediante un tratamiento químico del ADN (técnica del bisulfito) pueden identificarse las citosinas del genoma que se encuentran metiladas. Con el empleo de este método, el proyecto ENCODE se propuso elaborar un perfil de metilación de todo el ADN del genoma humano. Se analizaron 82 líneas celulares (tipos de células humanas inmortales mantenidas en cultivo), así como distintos tejidos humanos. Los resultados han puesto de manifiesto que las islas CpG presentan una metilación diferencial en los diversos tipos de células; el grado de metilación guarda relación con el empaquetamiento de la cromatina y, por tanto, con la accesibilidad que tienen a ella otras moléculas. Además, se ha observado que ciertas líneas celulares, como las cancerosas, muestran patrones de metilación aberrantes.

### INTERACCIÓN CROMOSÓMICA

En los últimos años se ha descubierto un nuevo nivel de regulación de la expresión génica: la interacción física entre distintas regiones cromosómicas, a menudo separadas por cientos de miles de nucleótidos. De acuerdo con esta visión, la expresión de un gen no está regulada por un solo interruptor sino por muchos; una gran parte de ellos son compartidos con otros genes y se encuentran alejados del gen al que regulan. Se ha visto así que la cromatina forma una compleja red tridimensional de interconexión entre distintas partes del genoma. Estas regiones conectadas corresponden a zonas donde se están expresando genes activamente y, por tanto, se hallan menos enrolladas.

Para el análisis de esas interacciones ha sido necesario desarrollar nuevas técnicas moleculares. Cabe destacar la técnica de captura de conformación cromosómica, o 3C, y su variante 5C (copia en carbón de la técnica 3C). Tales métodos han detectado cientos de interacciones entre distintas partes del genoma. Los pares de locus (genes o secuencias de ADN específicas) que interactúan muestran una fuerte semejanza en los niveles de expresión génica y en la presencia de elementos funcionales específicos.

De este modo, un sitio de inicio de la transcripción (TSS, por sus siglas en inglés), el lugar donde comienza la transcripción de un gen, puede interactuar con un promedio de 3,9 regiones de ADN distintas que podrían estar regulando su actividad, entre ellas regiones potenciadoras. Por tanto, estos potenciadores podrían ejercer su función en un gen muy alejado del lugar del genoma que ocupan. Otro dato revelador es que el 98 por ciento de los promotores interactúan con otras regiones del ADN dentro del mismo cromosoma. Asimismo, el proyecto ENCODE ha determinado que la red de interconexión entre secuencias del genoma posee una arquitectura característica en cada tejido o tipo celular.

### INTEGRAR LOS ELEMENTOS REGULADORES

Los distintos mecanismos de regulación mencionados no constituyen elementos aislados, sino que actúan conjuntamente para controlar la expresión de los genes, e incluso dependen unos de otros. El proyecto ENCODE ha elaborado unos complejos mapas de correlación que incluyen todos estos elementos. La herramienta permite conocer cómo influyen unos sobre otros, y cómo ello determina la regulación del genoma.

Por ejemplo, los factores de transcripción no se distribuyen de forma aleatoria, sino que se unen con preferencia a motivos específicos de los promotores que presentan un alto grado de metilación en las secuencias CpG. Los factores de transcripción, a su vez, pueden formar barreras alrededor de las cuales tienen lugar las modificaciones de las histonas y la remodelación de los nucleosomas.

Por otro lado, los ARN pequeños, uno de los tipos de transcritos no codificantes, se concentran con preferencia en las zonas promotoras de los genes, mientras que las metilaciones se sitúan principalmente en las regiones promotoras de genes reprimidos y, en menor medida, en los genes activos.

Como ya se ha comentado, cada tipo celular o tejido humano muestra unas características de regulación intrínsecas, pero también existen numerosas diferencias entre unas personas y otras. Las variaciones individuales se han analizado también en el proyecto ENCODE. Se ha hecho especial hincapié en las variantes alélicas (las diversas formas que puede presentar un gen en distintos individuos), entre ellas los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, de *single nucleotide polymorphism*). Estos consisten en la variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base, lo que en ocasiones puede dar lugar a una pérdida de función. Tales variantes funcionales se ubican no solo en las regiones codificantes, sino también en las no codificantes. Así, se ha comprobado que gran parte de los SNP se asocian a un fenotipo y, lo que resulta más sorprendente, que el 88 por ciento de ellos se sitúan en regiones no codificantes, como intrones y regiones intergénicas. Uno de los puntos importantes del estudio ha sido la identificación de ese tipo de variantes funcionales relacionadas con diversas enfermedades, desde afecciones inmunitarias hasta el cáncer.

Sin embargo, a pesar de la enorme cantidad de datos obtenidos, aún quedan numerosos elementos funcionales por definir, repartidos entre todos los tipos celulares que componen el cuerpo humano. Por ello, el NHGRI planea impulsar y financiar durante cuatro años más las investigaciones que profundicen en el análisis de los elementos funcionales catalogados e incluyan otros tipos celulares, además de facilitar el desarrollo de nuevas técnicas que simplifiquen los estudios genómicos.

### IMPLICACIONES DE LOS DESCUBRIMIENTOS

Hace tiempo se pensaba que las enfermedades se debían fundamentalmente a defectos en la función de las proteínas, pero

cada vez se descubren más enfermedades asociadas a fenómenos de desregulación génica. Dicho de otro modo, los trastornos no tienen solo su origen en las regiones codificantes, sino también en sus regiones colindantes, en zonas del genoma muy alejadas de un determinado gen, en pequeños ARN no codificantes reguladores y en una amplia diversidad de factores externos que repercuten en la epigenética de nuestras células. Los cambios en la regulación de la actividad génica pueden alterar la producción de proteínas y los procesos celulares y desencadenar una enfermedad. Tan perjudicial puede resultar la falta de función de una proteína como su exceso, así como la expresión de una proteína en un momento o en un lugar inadecuado.

Muchos de los elementos funcionales descubiertos a menudo se relacionan con regiones de ADN responsables de varias enfermedades, lo cual sugiere que la regulación de gran parte de estos genes influye en el riesgo o la predisposición a padecer ciertas dolencias. De este modo, se han identificado cinco SNP asociados a la enfermedad de Crohn situados en la región de unión del factor de transcripción GATA2.

La amplia variedad de datos que está proporcionando el proyecto ENCODE está contribuyendo a desentrañar la base genética de diversas enfermedades. El conocimiento de la relación entre el funcionamiento del genoma y la salud permitirá determinar con antelación los factores de riesgo y ayudará a prevenir sus efectos o a desarrollar terapias que se ajusten a cada paciente. Cuanta más información se disponga de la estructura del genoma y del modo en que este se regula, más fácil resultará identificar los factores de riesgo genéticos relacionados con las enfermedades.

Desde la secuenciación del genoma humano en el año 2001, el conocimiento que teníamos sobre él ha cambiado de modo notable. El ambicioso proyecto ENCODE está teniendo repercusiones importantes, que van desde la redefinición del concepto de gen hasta la obtención de nuevas pistas sobre las causas genéticas de las enfermedades. También ha transformado la visión que teníamos sobre nuestro genoma, dejando atrás la idea de ADN «basura» con la que se definía una gran parte de él y cuya función desconocíamos.

**Rafael R. Daga** es profesor de genética molecular en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla e investigador del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), donde dirige su grupo de investigación en arquitectura nuclear y morfogénesis. **Silvia Salas-Pino** es profesora de genética en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla. **Paola Gallardo** es licenciada en biotecnología y trabaja como investigadora en el CABD.

#### PARA SABER MÁS

**ENCODE: More genomic empowerment.** George M. Weinstock en *Genome Research*, vol. 17, págs. 667-668, 2007.

**A user's guide to the encyclopedia of DNA elements (ENCODE).** The ENCODE project consortium en *PLoS Biology*, vol. 9, n.º 4, pág. e1001046, 2011.

**An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome.** ENCODE project consortium. B. E. Bernstein et al. en *Nature*, vol. 489, n.º 7414, págs. 57-74, 2012.

**ENCODE project writes eulogy for junk DNA.** E. Pennisi en *Science*, 337, n.º 6099, págs. 1159, 1161, 2012.

Página web del proyecto EnCode: [encodeproject.org](http://encodeproject.org)

#### EN NUESTRO ARCHIVO

Viaje al interior del genoma. Stephen S. Hall en *lyC*, diciembre de 2012.

# SciLogs

La mayor red de blogs  
de investigadores científicos



## GEN-ética

Ética y biomedicina

Gemma Marfany  
Universidad de Barcelona



## Ciencia en tensión

Relaciones entre biomedicina y sociedad

Gregorio Valencia  
Instituto de Química Avanzada de Cataluña



## El yin y el yang de la mente

Enfermedades del sistema nervioso central

Rebeca María Mejías Estévez  
Universidad de Sevilla



## Bitácora primatológica

En la mente de los primates

Miquel Llorente  
Instituto Catalán de Paleocología Humana  
y Evolución Social



## La neuropiedra de Rosetta

Avances en neurociencias

Juan Pablo Ramírez Olmedo  
Universidad de Los Andes



## Antropológica Mente

Antropología, cerebro y evolución

Emiliano Bruner  
Centro Nacional de Investigación  
sobre Evolución Humana

Y mucho más...

[www.scilogs.es](http://www.scilogs.es)







BASES GENÉTICAS

# La impronta genética

¿Por qué silenciar copias válidas de genes importantes?

La respuesta se esconde en una pugna entre la madre y el padre que se refleja en el genoma de la prole

*Randy L. Jirtle y Jennifer R. Weidman*

**E**L SER DIPLOIDES PRESENTA SUS VENTAJAS. AL TENER DOS copias de cada cromosoma, las células diploides cuentan con una póliza de seguros contra los efectos de la mutación. Si un gen de un cromosoma presenta un error, queda otra copia disponible. Y para la mayoría de los genes, todo lo que se requiere es una copia en buen estado. Por ese motivo, los genéticos no dejan de manifestar su perplejidad ante el fenómeno de la impronta, en el que se silencian segmentos de ADN de uno de los dos cromosomas homólogos. Los genes que se encuentran en esas regiones resultan excluidos de la póliza de seguros.

Gregor Mendel, monje austríaco del siglo XIX que contribuyó de forma decisiva a definir la genética, nunca se encontró con genes de impronta genómica durante sus estudios. De lo que debemos alegrarnos. La impronta hace añicos sus hermosas leyes de la herencia. Mendel explicó la relación entre genotipo (los genes que hereda un organismo) y fenotipo (los ca-

racteres que muestra un organismo). «Para cada carácter, un organismo hereda dos genes, uno de cada progenitor», afirmaba. «Si los dos alelos (genes) son diferentes, entonces uno, el llamado alelo dominante, se expresa en el aspecto del organismo; el otro, el alelo recesivo, no ejerce ningún efecto apreciable en el aspecto del organismo.» Estas reglas forman parte del canon fundacional de la genética.

Pero la vida real suele mostrarse caprichosa. La actividad de algunos genes depende de cuál de los progenitores descendientes, más que de comparaciones tales como dominante y recesivo. Hablamos de los genes de impronta.

A un nivel funcional, un gen de impronta es haploide; opera solo un alelo. Por ello resulta vulnerable a los efectos negativos de mutaciones que de otro modo serían recesivas. Además, uno puede cambiar su función no solo mediante una sola mutación genética, sino también gracias a un cambio ambiental inducido en el epigenoma (el nivel de regulación génica heredable que no está ligada a la secuencia de ADN).

## EN SÍNTESIS

**La mayoría de los genes** de los organismos diploides presentan dos copias, o alelos, funcionales. Pero en algunos genes se produce el fenómeno de la impronta: uno de los dos alelos, bien el de origen paterno o el materno, se halla silenciado mediante mecanismos epigenéticos, como la condensación de la cromatina.

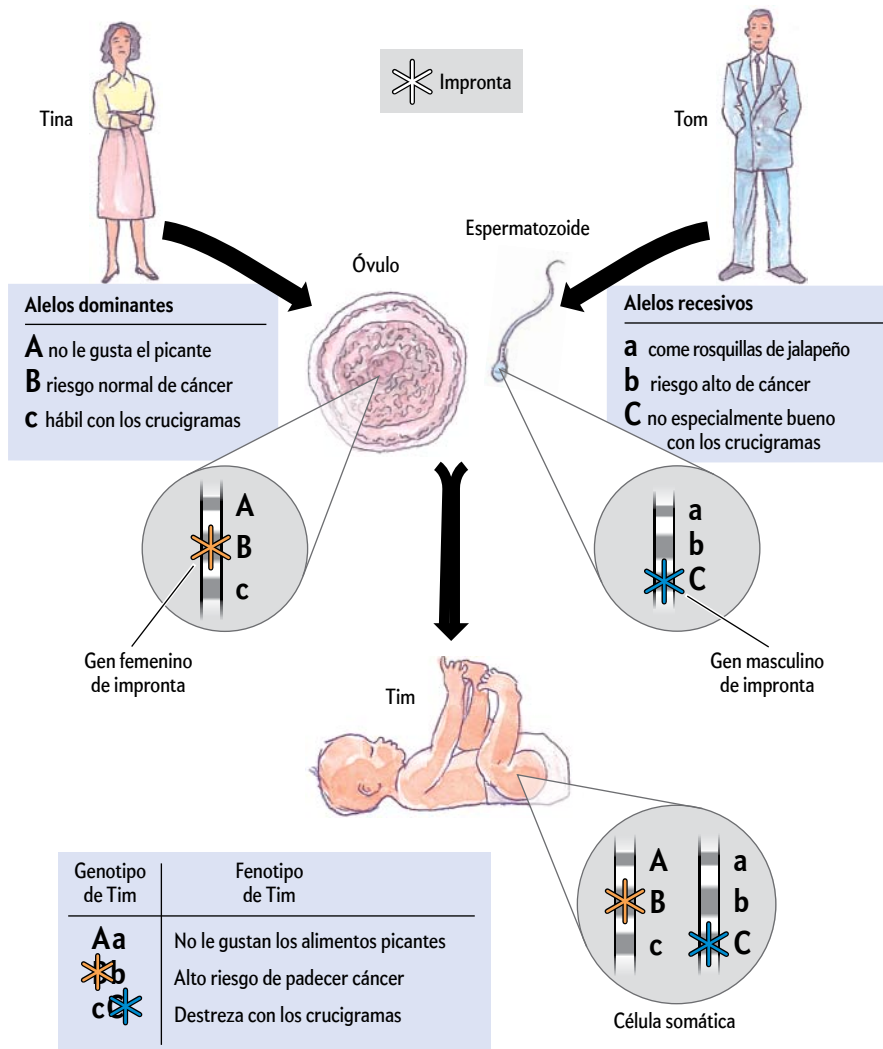
**Las regiones de impronta** son haploides, lo que las hace vulnerables a mutaciones recesivas que pueden dar lugar a enfermedades. Pese a la vulnerabilidad genética que conlleva la impronta, todos los mamíferos placentarios estudiados la presentan.

**Si bien se cree** que se trata de una característica adaptativa que ayuda a la especie a sobrevivir, no se sabe con exactitud cómo surgió y se han planteado varias hipótesis sobre su origen evolutivo.



**LOS GENES DE IMPRONTA** —genes silenciados en uno de los dos cromosomas de un animal— aparecieron en el escenario evolutivo con la llegada del parto vivíparo, tal vez debido a conflictos inherentes a las estrategias reproductoras de madres y padres. Los patrones similares de impronta en los mamíferos placentarios y los marsupiales (tales como estos oposums) inducen a pensar que algunos mecanismos de impronta han cambiado poco desde su último antepasado común hace unos 180 millones de años. Los mamíferos ovíparos (el ornitorrinco, por ejemplo) no presentan genes de impronta.





**LA IMPRONTA HACE QUE TÉRMINOS COMO DOMINANTE Y RECESIVO** carezcan de significado en el contexto de la herencia en los mamíferos. Para un gen de impronta, lo importante es de cuál de los progenitores procede. En esta representación, Tina y Tom son los progenitores de un bebé llamado Tim. Para un gen imaginario de alimentos picantes, el alelo (variante génica) que hace que a Tina no le gusten las comidas muy picantes es dominante; el alelo que hace que Tom se vuelva loco por las guindillas es recesivo. De ese modo, el bebé Tim compartirá con su madre la preferencia por las comidas suaves. Para otros dos rasgos imaginarios, como son la predisposición al cáncer y la habilidad para resolver crucigramas, las improntas materna y paterna dictarán qué alelo se manifestará de modo propio en el niño.

Un cambio epigenético altera el fenotipo sin cambiar el genotipo. En virtud de su estructura genética única, los genes de impronta actúan como nodos de susceptibilidad para el asma, el cáncer, la diabetes, la obesidad y muchos trastornos del comportamiento y del desarrollo, una lista que se nos ofrece inusualmente larga si tenemos en cuenta el número limitado de genes de impronta identificados hasta la fecha. El potencial de esos sitios para una influencia maligna es desproporcionadamente grande. Recuerdan a los tiránicos cerdos de *Rebelión en la Granja*, de George Orwell, quien sentenció aquello de «todos los animales son iguales, pero algunos animales son más iguales que otros». Lo mismo podría aplicarse a los genes; con fre-

cuencia, los genes de impronta son los «más iguales» en cuanto a causar enfermedades humanas.

### NO INTERCAMBIABLE

La primera prueba de la existencia de impronta se obtuvo hace más de 20 años, tras ciertos experimentos con embriones de mamíferos que portaban solo cromosomas de la madre o del padre. Sus fenotipos diferían llamativamente. Los embriones ginogénéticos (los que contenían solo cromosomas maternos) se desarrollaban con normalidad, pero sus tejidos extraembrionarios (placentarios) prosperaban de un modo deficiente. Los embriones morían a mitad de la gestación.

Por su parte, los embriones androgénéticos (los que contenían exclusivamente cromosomas paternos) mostraban un retraso grave en su desarrollo, pero el tejido extraembrionario proliferaba.

La conclusión que se alcanzó a partir de tales estudios fue que el desarrollo normal en los mamíferos dependía de genes expresados solo a partir de la copia materna o paterna, aparte de la secuencia real del ADN. En otras palabras, incluso poseyendo secuencias idénticas de ADN, los genomas del macho y de la hembra en los mamíferos no eran sustituibles uno por otro.

En los mamíferos placentarios, o Eutheria, los científicos han identificado hasta la fecha 83 genes de impronta. Sospechamos que su número real es muy superior. Nuestro análisis por ordenador del genoma del ratón predice una cifra de unos 600 genes de impronta. Se desconoce el mecanismo en cuya virtud se ha establecido y persistido la impronta genómica. De lo que no cabe dudar es de la existencia de algún tipo de sistema de marcaje del ADN que permite que los alelos parentales se distinguan entre sí.

Una vez instaladas, las marcas de las células germinales (espermatozoides u óvulos) han de mantenerse durante la fecundación y la multitud de divisiones celulares que se producen durante la vida de la descendencia. Estas improntas deben también ser eliminables y fáciles de reinstaurar en el curso de la formación de la propia descendencia de gametos, para asegurar la transmisión de la impronta de generación en generación.

Los genes de impronta comparten numerosas características, incluida la proximidad física. La mayoría de estos genes se encuentran agrupados, una disposición que refleja probablemente la proximidad a ellos de secuencias reguladoras de

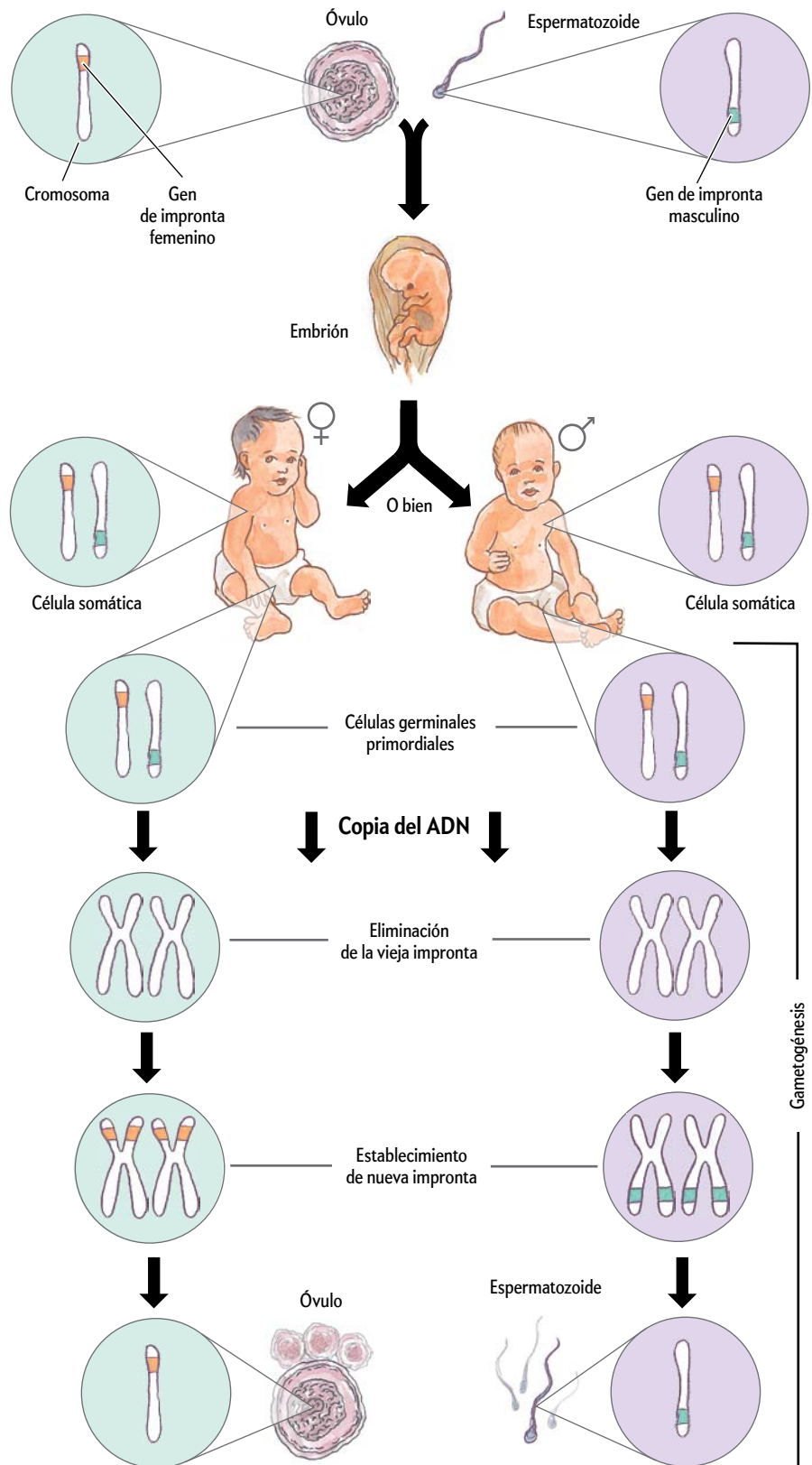
ADN. Estas agrupaciones contienen probablemente genes activos que se transcriben, es decir, se copian en forma de un ARN. Pero ese ARN no se traduce, no se usa como patrón de lectura para proteínas. Mas, aunque no se traduzcan, tales transcritos de ARN revisten notable interés; sin ellos se pierde la impronta. Genes para otros dos tipos de moléculas de ARN —pequeños ARN nucleolares y microARN— se encuentran también en partes del genoma que contienen genes de impronta. Aunque su función exacta continúa siendo un misterio, los científicos especulan que estos ARN facilitan el control de las actividades de los genes de impronta al evitar que el ARN diana se traduzca en proteína.

### LA IMPRONTA

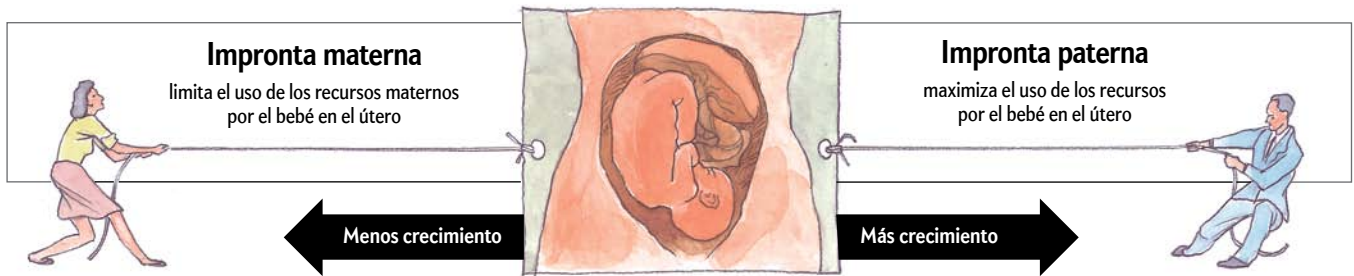
Determinados factores epigenéticos ayudan a establecer y mantener la impronta genómica a través del control de la intensidad de enrollamiento de la cromatina (combinación de ADN y proteína que constituye un cromosoma). Una cromatina prietamente enrollada, o condensada, restringe la actividad de los genes, mientras que otra configuración más suelta crea un entorno permisivo para que los genes se activen.

Existen varias herramientas moleculares que se usan para regular la condensación cromosómica. La metilación comporta la unión covalente de grupos metilo al ADN; la fosforilación y la acetilación unen otras pequeñas moléculas a las histonas, proteínas rodeadas por ADN. La metilación y la fosforilación limitan el acceso a los genes al enrollar más prietamente ADN y las histonas, mientras que la acetilación hace justo lo contrario. Amén de tales modificaciones químicas, hay también un puñado de proteínas no histónicas que se unen al ADN y regulan la actividad génica.

**LAS IMPRONTAS** deben volver a establecerse en cada nueva generación para asegurar una actividad apropiada de los genes. Las improntas específicas del sexo en el ADN del espermatozoide y el óvulo persisten en las células somáticas, es decir, en todas las células, salvo las germinales (gametos). En las células germinales primordiales, la copia del ADN viene seguida de la eliminación de las viejas improntas y la instauración de nuevas improntas uniformes que reflejan el propio sexo de la descendencia.







**LA HIPÓTESIS DEL CONFLICTO** propone que la impronta surgió como consecuencia de un tira y afloja genético entre madres y padres acerca del uso de los recursos maternos por parte del embrión. En los mamíferos vivíparos, el éxito evolutivo del macho es máximo si su descendencia monopoliza las reservas de energía de la hembra durante la gestación. La mejor estrategia para la hembra requiere no invertir todos sus recursos en un solo descendiente. Si el embrión fuese un coche en la autopista del crecimiento y el desarrollo, la impronta paterna trataría de ponerlo a mayor velocidad; la impronta materna, por el contrario, trataría de frenarlo.

Muchos de los cambios epigenéticos que regulan la impronta se desarrollan en el seno o vecindad de las islas CpG, regiones de ADN que presentan numerosos pares de bases citosina-guanina (CG). La molécula de ADN tiene un grupo fosfato entre las bases nucleotídicas adyacentes, de ahí la letra «p».

El estado de metilación de las islas CpG en los genomas de los euterios va desde total, como ocurre cerca del ADN dejado atrás en razón de viejos ataques víricos, hasta inexistente, como acontece cerca de los genes usados con más frecuencia. Entre ambos extremos encontramos unas islas CpG a veces metiladas y a veces no. Algunas de estas regiones de diversa metilación son las que controlan la impronta.

La propia reacción de metilación está catalizada por una metiltransferasa de ADN, enzima que engarza un grupo metilo ( $\text{CH}_3^-$ ) a una citosina en el ADN. Esta modificación química altera ligeramente la forma de la doble hélice y, con ello, impide la unión de muchos tipos de proteínas accesorias. Una vez instaurada, la metilación persistirá, aun cuando se copie el ADN. De esa manera el genoma retiene su patrón de metilación a lo largo del desarrollo. En ciertos casos pervivirá de una generación a la siguiente.

Debido a que el patrón de metilación del ADN es estable, al tiempo que heredable, muchos genéticos han llegado a la conclusión de que la metilación constituye la base epigenética para la impronta. Una sólida prueba apoya esta conexión. Las regiones de control de la impronta, vecinas a muchos agrupamientos de impronta, presentan una metilación diferencial dependiendo de cuál de los progenitores procedan.

Por desgracia, esas regiones de control no comparten una secuencia de ADN común, aunque parecen guardar correlación con áreas en las cuales son más frecuentes los dinucleótidos citosina-guanina. Con frecuencia también, se encuentran cerca secuencias simples de ADN repetidas, cuyo significado se desconoce. Casi todas las regiones de impronta contienen tramos con patrones de metilación diferencial. En diversos experimentos se ha puesto de manifiesto que la pérdida de esos segmentos previene la impronta normal.

Pero la metilación del ADN no lo explica todo. Intervienen las histonas. Para varios genes, el estado de las histonas en una región del ADN está ligado a cuál de los progenitores procede ese cromosoma. Para algunos expertos, la metilación del ADN se hallaría mecánicamente vinculada a la modifica-

ción de la histona. La metilación de las islas CpG puede reclutar otras proteínas que se unen al ADN y, a su vez, atraer a enzimas adicionales que eliminan los grupos acetilo de las histonas. Este complejo de proteínas condensa la cromatina y limita la transcripción.

Se siguen acumulando pruebas de que las modificaciones de las histonas ayudan a distinguir los alelos parentales. Lo que no empece que la mayoría de los genéticos consideren la metilación del ADN el modo primario de mantener la memoria epigenética de la impronta.

#### TIRA Y AFLOJA GENÉTICO

Pese a la vulnerabilidad genética que determina la impronta, todos los mamíferos placentarios estudiados han conservado en su genoma esta propiedad. Debe, pues, existir alguna ventaja que compense el riesgo. Pero no acaban los expertos de identificar el potencial beneficio, ni terminan de ponerse de acuerdo sobre la razón de la aparición de la impronta en la evolución, ni sobre las presiones selectivas que la han mantenido a través del árbol genealógico de los mamíferos.

Según cierta teoría, la impronta constituiría una solución al problema de la partenogénesis, fenómeno en que los óvulos sin fecundar originan nuevos individuos. La noticia reciente de un «parto virginal» de un dragón de Komodo en cautividad en el Reino Unido es un ejemplo de partenogénesis, una forma rara de reproducción, aunque posible entre reptiles, anfibios y peces; mucho más común entre invertebrados y plantas. De acuerdo con la teoría de la antipartenogénesis, el riesgo de que unos cuantos genes sean de impronta es despreciable en comparación con los beneficios genéticos de la reproducción sexual para la eficiencia evolutiva a largo plazo.

Para una segunda hipótesis, la impronta se adquirió en el curso de la evolución para defender el genoma contra ADN parásito foráneo. De acuerdo con esa idea, los genes de impronta vendrían a ser como las bajas en la población civil, peatones inocentes que fueron desactivados por encontrarse demasiado cerca de una secuencia que se parecía a un ADN parásito incorporado en el genoma.

Otra conjetura más, la hipótesis de la bomba de relojería ovárica, aduce que la impronta protege a la hembra contra tumores de células germinales al alertar contra un crecimiento excesivo de la placenta.

Cada una de estas teorías predice que la impronta es adaptativa, que proporciona una función específica para ayudar a una especie a sobrevivir.

Sin embargo, la mayoría de los expertos no creen que la impronta sea una adaptación beneficiosa. La teoría más ampliamente aceptada sobre su origen se conoce como hipótesis del conflicto. A tenor de la misma, la impronta es el resultado no buscado de una batalla reproductora entre los sexos. Los elementos importantes en esta guerra son la poliandria (hembras que se aparean con más de un macho en el período de reproducción), el parto vivíparo y la inversión mucho mayor que las madres dedican a la descendencia, en comparación con los padres, en los mamíferos.

De acuerdo con esa idea rompedora, la impronta surgió como consecuencia de un tira y afloja genético por la cantidad de nutrientes obtenidos de la madre por la descendencia. La hipótesis del conflicto predice que los genes que son activos únicamente en los cromosomas del padre promocionarán el crecimiento prenatal, maximizando el éxito evolutivo de la descendencia. Por el contrario, los genes que solo son activos si se heredan de la madre suprimen el crecimiento de la descendencia con objeto de maximizar el éxito reproductor de la madre, lo que, por definición, supone tener más de una cría.

Importa señalar que estas teorías conciernen a la lógica evolutiva de la impronta más que a los propios mecanismos moleculares. De hecho, ninguno de los modelos actuales proporciona un buen marco mecánico para la impronta, una limitación que debilita su poder predictivo. El poder reconstruir el origen de la impronta genómica requerirá, a fin de cuentas, un análisis donde se combinen el marco evolutivo y los posibles mecanismos.

### MONOTREMAS Y MARSUPIALES

Casualmente, los primeros genes de impronta que se han identificado proporcionan algunos de los mejores apoyos a la hipótesis del conflicto. El factor de crecimiento similar a la insulina 2, o IGF2, y su receptor, el IGF2R, dirigen el crecimiento celular y el desarrollo a lo largo de la vida de un organismo. Nosotros des-

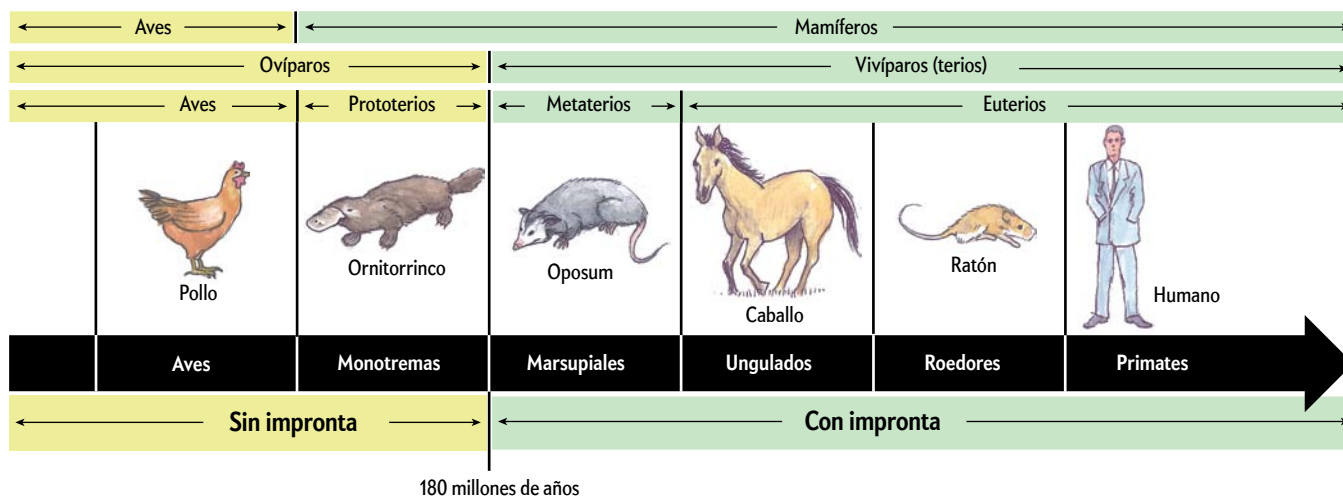
cubrimos que ninguno de los genes que codifican estas proteínas presenta impronta en las aves o en los monotremas (mamíferos ovíparos, como el ornitorrinco y el equidna). Sin embargo ambos genes muestran impronta en el resto de los mamíferos (terios), vivíparos. De ese modo, la impronta en ambos sitios en el genoma debe haber evolucionado con el desarrollo del parto vivíparo, hace aproximadamente 180 millones de años.

El prestar atención a las regiones de impronta alrededor de los genes *IGF2* e *IGF2R* en mamíferos nos ha permitido determinar cómo evolucionaron al principio estos cambios físicos en el ADN y cómo se llevan a cabo y se mantienen hoy los cambios. En el pasado, este tipo de análisis comparativo alcanzó un éxito limitado en la identificación de secuencias específicas de impronta porque las especies de mamíferos usadas en el análisis tenían un parentesco muy estrecho.

Nosotros estudiamos genomas de parientes lejanos: el oposum y el ornitorrinco, además del hombre y el ratón. La similitud genómica que hemos encontrado en el sitio que regula la impronta del gen *IGF2* indica que el mecanismo de impronta no ha cambiado mucho desde las primeras etapas de la radiación de los terios.

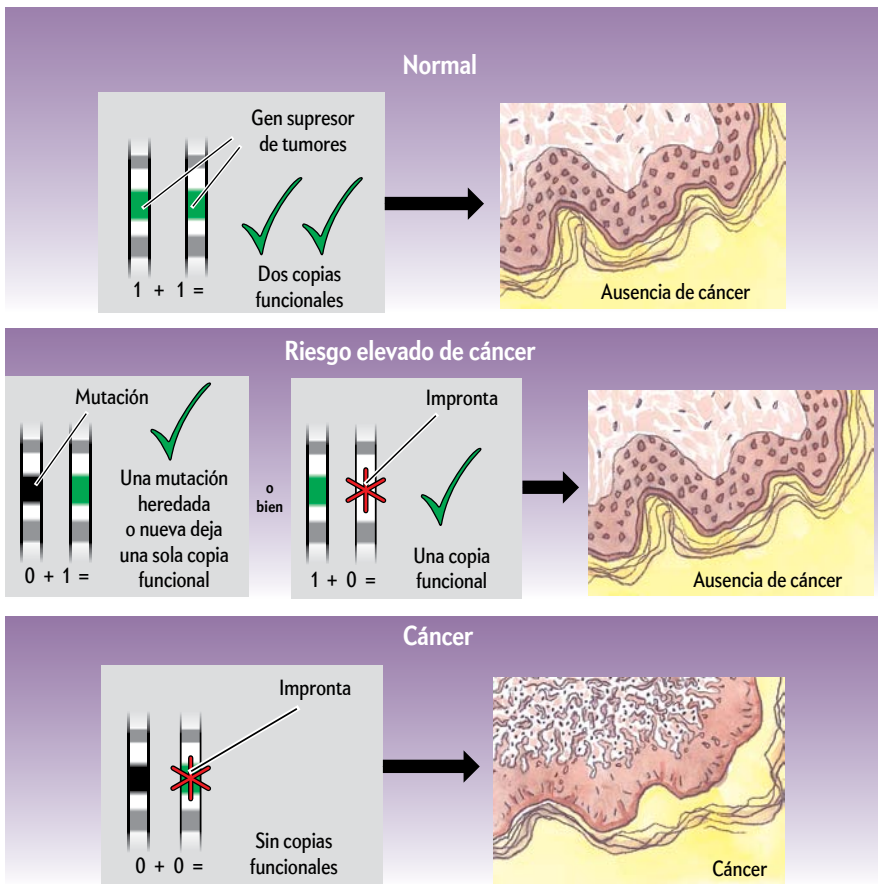
Pero no faltan diferencias. Uno de los descubrimientos más sorprendentes fue que, en los marsupiales como el oposum, se encontraban ausentes la mayoría de los elementos de control identificados para la impronta del *IGF2R* en los mamíferos pertenecientes a los euterios; sin embargo, este gen sigue siendo susceptible de impronta. En breve: o existe un mecanismo ancestral de impronta para el *IGF2R* tanto para marsupiales como para euterios que no ha sido aún identificado, o evolucionaron mecanismos independientes para la impronta de este gen en ambos grupos de mamíferos. De donde se infiere que la regulación de la impronta es más compleja de lo que se admite.

Los patrones de impronta son divergentes también en otros sitios del genoma. Por ejemplo, el homólogo 1 del gen similar a delta (*DLK1*) es de impronta en los mamíferos euterios, pero no en los marsupiales. Y el gen de la neuronatina (*NNAT*), también de impronta en los euterios, ni siquiera lo portan los mamíferos no pertenecientes a ese grupo.



**HACE UNOS 180 MILLONES DE AÑOS**, la impronta genómica y el viviparismo evolucionaron de consuno en los mamíferos primitivos. Los monotremas ovíparos tales como el ornitorrinco son el grupo más antiguo de mamíferos; carecen de genes de impronta. Los primeros ejemplos de impronta aparecieron en un antepasado común, ahora extinguido, de los marsupiales y euterios, es decir, de los mamíferos placentarios.





**LA IMPRONTA CONLLEVA UN RIESGO GENÉTICO INHERENTE.** A diferencia de los genes normales diploides, cuya segunda copia puede funcionar de forma aceptable incluso si la primera se ha perdido por culpa de una mutación heredada o adquirida, los genes de impronta se comportan como si fueran haploides. Una mutación en el único alelo activo puede acarrear la pérdida completa de la función del gen. Si el gen codifica un supresor de tumores, por ejemplo —y muchos genes de impronta están implicados en el crecimiento celular y el desarrollo—, el resultado es un cáncer.

La impronta no es una calle de dirección única. El gen humano para el *IGF2R* no se expresa en uno solo de los alelos, fenómeno habitual en la mayoría de los demás mamíferos. A juzgar por la impronta del *IGF2R* en humanos, tupaias y lémures voladores, la impronta del *IGF2R* desapareció hace unos 75 millones de años en uno de nuestros antepasados comunes. Observamos que el *IGF2R* es de impronta en los ratones, pero no en humanos.

De lo descrito se infiere que el ser capaz de cambiar el estatus de impronta de los genes y realizar cambios epigenéticos en el genoma desempeña, a buen seguro, una función decisiva en el proceso de especiación.

### EL PRECIO DE LA IMPRONTA

Las regiones de impronta son haploides, lo cual las hace vulnerables a mutaciones recesivas y a cambios epigenéticos. En el hombre, muchos trastornos del desarrollo y enfermedades se encuentran ligados a genes de impronta. Además, dado que estos genes suelen hallarse en cierta proximidad física mutua, y se controlan conjuntamente, basta un solo cambio epigenético o genético en la región para disgregar muchos genes.

Una desregulación del entorno durante el desarrollo temprano puede afectar a los elementos que controlan la impronta, lo que da lugar a enfermedades crónicas que persisten en la edad adulta. Pensemos en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, que se caracteriza por hipertrofia de los órganos; puede estar causado por mutaciones en cualquiera de los varios genes de impronta agrupados en una parte del brazo corto del cromosoma 11. Pero el mismo síndrome puede también tener como origen cambios epigenéticos, tales como patrones de impronta,

que alteran las actividades de genes dentro del agrupamiento, pese a permanecer inalterada la secuencia del ADN.

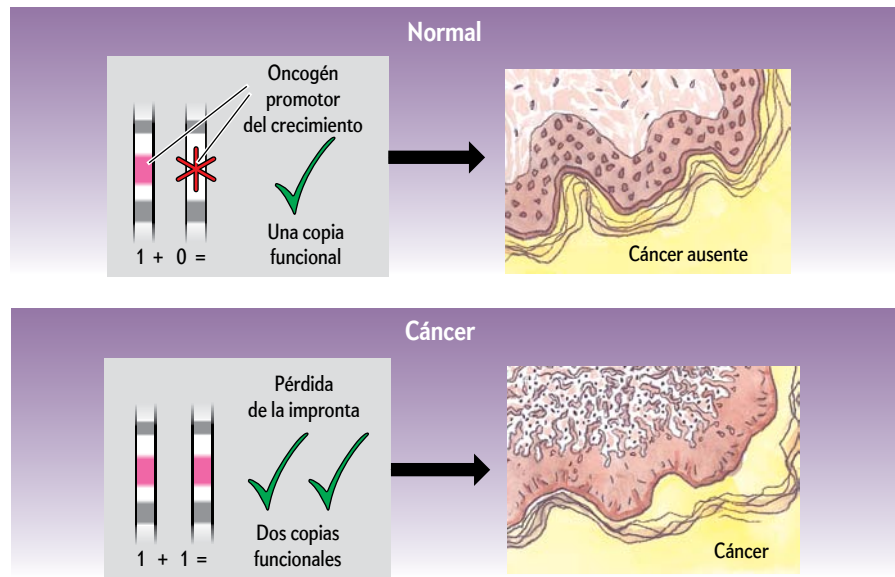
En otro ejemplo clásico de enfermedad relacionada con la impronta, la misma mutación puede producir el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Angelman, dos trastornos graves y muy diferentes; que se instale uno u otro depende de si el gen alterado procede del padre o de la madre. Cuando se hereda por vía paterna, una mutación en un gen específico en una región de impronta en el cromosoma 15 da lugar al síndrome de Prader-Willi. Mutaciones en el mismo gen heredadas por vía materna —al tiempo que las mismas son silenciosas debido a la impronta— conducen a la represión impropia de un gen cercano que es también de impronta, causando en este caso el síndrome de Angelman.

Por desgracia, parece que la incidencia de trastornos del desarrollo relacionados con la impronta aumenta de manera significativa en niños concebidos mediante fecundación in vitro, lo que refleja cuán delicado es mantener la impronta genómica durante la fusión de los gametos y las primeras divisiones celulares.

Los genes de impronta suelen hallarse implicados en la patogénesis del cáncer. Un silencioso alelo de impronta se iguala a menudo con el primer impacto de la famosa hipótesis esbozada por Alfred G. Knudson sobre «los dos impactos» del desarrollo del cáncer. Puesto que la mayoría de los genes que regulan el cáncer, se declara, son todavía operativos incluso cuando una de las dos copias se encuentra anulada, el llegar desde un fenotipo normal a un fenotipo de cáncer requiere dos mutaciones, o «impactos», en un gen que controla el cáncer. Una mutación preexistente en uno de los genes podría actuar como un primer impacto; y del mismo modo lo haría una impronta.

## LA IMPRONTA TRAE CONSIGO UN MAYOR RIESGO GENÉTICO

debido, también, al potencial de generar cambios genéticos o epigenéticos que resultan en una pérdida de aquella. Si el estado fisiológico normal se basa en dejar solo una copia funcional de algún gen que promueve el crecimiento, la pérdida de la impronta puede excitar una segunda copia funcional; con ello, causa un crecimiento irrestricto que desemboca en cáncer.



De hecho, cierta actividad aberrante entre los genes de impronta se ha relacionado con carcinomas variopintos, incluidos hepatoblastomas, rhabdomyosarcoma y carcinoma adrenal. Para muchos pacientes con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la metilación anormal de un gen del cromosoma 11 guarda correlación con el desarrollo de tumores pediátricos. Diversos cánceres de desarrollo en adultos (carcinoma colorrectal, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer de ovario y cáncer de mama) están relacionados con la superproducción de *IGF2* debida a la pérdida de impronta.

Algunos rasgos complejos del comportamiento parecen, asimismo, tener un componente de impronta. Un ejemplo viene dado por las hembras con el síndrome de Turner, que poseen un solo cromosoma X; puede este proceder de su padre o de su madre. Dependiendo del origen en concreto, se desarrollarán fenotipos cognitivos y sociales atípicos.

Ese patrón de herencia sugiere la presencia de uno o más genes activados por el progenitor en el cromosoma X que regulan las dimensiones de la personalidad manifestadas. Y debido a que los machos normales XY solo heredan el cromosoma X de la madre, la presencia de un alelo silenciado de la madre podría explicar en parte el dimorfismo sexual en cuanto a sociabilidad que existe en machos y hembras.

Efectos de origen parental se presentan en otras condiciones del neurocomportamiento, incluidos el autismo, la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Estos descubrimientos han conducido a la hipótesis que atribuye dichos trastornos a errores de impronta durante el desarrollo temprano del cerebro. Pero se desconocen los genes de impronta implicados en la formación de esos trastornos. La verdad es que quedan por descubrir muchos genes de impronta del genoma humano.

Hasta que los genéticos comprendan mejor la evolución molecular de la impronta, continuará el debate acerca de si los genes de impronta son adaptativos o van en contra de la adaptación. Con todo, ambos bandos estarían de acuerdo en que es necesario identificar ese subconjunto de genes, dada su repercusión dañina en numerosos casos.

Con semejante propósito, nosotros hemos comenzado a aplicar al genoma humano los mismos algoritmos que desarrollamos al principio para descubrir genes de impronta en el ge-

noma del ratón. A través de la cartografía de los genes que se predice que sean de impronta en humanos, contrastándolos con el panorama de riesgo de enfermedad definido mediante estudios de ligamiento, esperamos definir los componentes genéticos —y epigenéticos— de varias enfermedades más.

© American Scientist Magazine

**Randy L. Jirtle** es profesor de epigenética del departamento de ciencias biológicas de la Universidad estatal de Carolina del Norte. Su investigación actual se centra en la epigenética, impronta genómica y predisposición a la enfermedad. **Jennifer R. Weidman**, formada en el laboratorio de Jirtle, trabaja en Cato Research.

### PARA SABER MÁS

- Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis.** M. A. Surani, S. C. Barton y M. L. Norris en *Nature*, vol. 308, págs. 548-550, 1984.
- Genomic imprinting and the strange case of the insulinlike growth factor II receptor.** D. Haig y C. Graham en *Cell*, vol. 6, págs. 1045-1046, 1991.
- M6P/IGF2R imprinting evolution in mammals.** J. K. Killian, J. C. Byrd, J. V. Jirtle, B. L. Munday, M. K. Stoskopf y R. L. Jirtle en *Molecular Cell*, vol. 5, págs. 707-716, 2000.
- Evolution of imprinting mechanisms: The battle of the sexes begins in the zygote.** W. Reik y J. Walter en *Nature Genetics*, vol. 27, págs. 255-256, 2001.
- Imprinting evolution and the price of silence.** S. K. Murphy y R. L. Jirtle en *Bioessays*, vol. 25, págs. 577-588, 2003.
- Phylogenetic footprint analysis of IGF2 in extant mammals.** J. R. Weidman, S. K. Murphy, C. M. Nolan, F. S. Dietrich y R. L. Jirtle en *Genome Research*, vol. 14, págs. 1726-1732, 2004.
- Comparative phylogenetic analysis of *Bicap/Nnat* reveals eutherian-specific imprinted gene.** H. K. Evans, J. R. Weidman, D. O. Cowley y R. L. Jirtle en *Molecular Biology and Evolution*, vol. 22, págs. 1740-1748, 2005.
- Genome-wide prediction of imprinted murine genes.** P. P. Luedi, A. J. Hartemink y R. L. Jirtle en *Genome Research*, vol. 15, págs. 875-884, 2005.
- Imbalanced genomic imprinting in brain development: An evolutionary basis for the aetiology of autism.** C. Badcock y B. Crespi en *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 19, págs. 1007-1032, 2006.
- Imprinting of opossum *Igf2r* in the absence of differential methylation and air.** J. R. Weidman, D. C. Dolinoy, K. A. Maloney, J. F. Cheng y R. L. Jirtle en *Epigenetics*, vol. 1, págs. 49-54, 2006.





BASES GENÉTICAS

# El nacimiento de la epigenética

El ADN se consideraba hasta hace poco el único depósito de información genética. Pero comienza ya a entreverse, en el interior de los cromosomas, otra capa de información mucho más maleable

*W. Wayt Gibbs*

«**E**L GENOMA HUMANO ENSARTADO EN UN CHIP», se leía en un titular reciente de la portada del *New York Times*. El artículo comentaba que tres empresas biotecnológicas habían conseguido registrar en un pequeño artefacto del tamaño de una uña la actividad de todos los genes de una muestra de tejido humano. Así se cumplía uno de los objetivos del Proyecto Genoma Humano: identificar genes, es decir, fragmentos de ADN que, transcritos en ARN, se traducen en proteínas.

Cuando se publicó el borrador final de la secuencia del ADN de *Homo sapiens* en abril de 2003, muchos afirmaron que esa hilera de 3000 millones de bases A, T, G y C encerraba los planos de la vida, el libro de la herencia o el código fuente de las células. Pero, a decir verdad, todas esas metáforas resultan engañosas.

El genoma, la información heredable que contienen los cromosomas y dirige el desarrollo de un organismo, no consiste en un texto estático que se transmite de una generación a la siguiente. Antes bien, se trata de una compleja máquina bioquímica. Opera en un espacio tridimensional y consta de distintos elementos dinámicos que interaccionan.

Los genes codificadores de proteínas constituyen uno más de esos elementos. Sin embargo, pese a representar menos del dos por ciento del ADN total en cada célula humana, el dogma central de la biología molecular los ha venido considerando, en el curso de los cinco últimos decenios, los únicos depósitos de la herencia. De ahí la identificación del genoma con un plano o proyecto.

Ya en los años sesenta, se había descubierto información oculta en otras dos zonas de los cromosomas. Una se encontraba escondida en la región no codificadora del ADN. La otra permanecía fuera de la secuencia de ADN. Pero la ingeniería genética siguió dirigiendo su mirada hacia los genes codificadores y las proteínas, pues estas continuaban siendo las estructuras mejor conocidas.

En los últimos años, se ha explorado con mayor atención las partes menos evidentes del genoma, con la esperanza de encontrar allí la explicación de fenómenos que contradicen su dogma central: enfermedades de caracterización familiar que aparecen de una manera impredecible o incluso solo en uno de dos gemelos idénticos; genes que, sin mediar mutación, se activan o desactivan en tumores; clones que habitualmente mueren en el útero. Se ha visto que esas segunda y tercera capas de informa-

## EN SÍNTESIS

**La mayoría de los caracteres** se transmiten a través de los genes codificadores de proteínas. Pero existe otro código que ejerce también efectos importantes sobre la salud y el aspecto de los organismos. Se escribe con marcadores químicos y se encuentra fuera de la secuencia de ADN.

**El código epigenético** podría explicar por qué algunas enfermedades hereditarias saltan a través de generaciones o afectan solo a uno de dos gemelos. Los errores epigenéticos no serían ajenos al cáncer.

**El genoma opera** como una máquina con elementos diversos y complejos en interacción. El componente epigenético debería resultar más fácil de modificar por medios farmacológicos de lo que ha sido la secuencia de ADN.



**LOS GEMELOS IDÉNTICOS** poseen idénticas secuencias de ADN. No obstante, en la mayoría de los casos en que uno de ellos adquiere una enfermedad de origen —esquizofrenia, trastorno bipolar o diabetes infantil—, su hermano se halla exento de la misma. Aunque podrían influir los factores ambientales, la investigación comienza a descubrir rasgos importantes que se transmiten por vía epigenética, a través de los cromosomas pero fuera del ADN.





**LAS ANCAS ROBUSTAS** distinguen a una oveja *callipyge* (extremo izquierda) y un carnero *callipyge* (centro derecha) de sus hermanos normales. El patrón hereditario del rasgo *callipyge* se debe a la interacción entre tres capas distintas de información que yacen en el genoma.

ción, distintas de los genes codificadores de proteínas, intervienen en la herencia, el desarrollo y la enfermedad.

La segunda capa de información oculta yace en innumerables genes de solo ARN secuestrados dentro de hileras extensas de ADN no codificador [véase «El genoma oculto», por W. Wayt Gibbs; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, enero de 2004]. Por no determinar proteínas, ese ADN se había reputado escoria inútil de la evolución. Pero sabemos ahora que los genes no codificadores dan lugar a ARN activos, que alteran el comportamiento de los genes codificadores. El funcionamiento incorrecto de estos genes de solo ARN acarrea graves consecuencias.

El tercer componente del mecanismo genómico, de importancia presumiblemente mayor que el segundo, estriba en la capa epigenética de información almacenada en las proteínas y metabolitos que rodean y se adhieren al ADN. Tales señales epigenéticas, así se llaman, aunque no alteran la secuencia del ADN subyacente, pueden afectar gravemente la salud y las características de un organismo. Algunas pasan incluso de padres a hijos.

No se conocen los mecanismos de interacción entre los indicadores epigenéticos y los restantes componentes del genoma. Mas, por lo que se sabe de la investigación sobre mecanismos críticos, parece que el papel de la zona epigenética resulta crucial para el desarrollo, el envejecimiento y el cáncer. Se sospecha también que las «epimutaciones» contribuyen al desarrollo de la diabetes, la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otras enfermedades complejas.

La epigenética puede sugerir nuevos tratamientos contra esas patologías. Al propio tiempo que protegen su ADN contra la mutación, las células añaden o borran rutinariamente indicadores epigenéticos. En principio, los fármacos podrían conjugarse con el código epigenético para activar o desactivar los genes nocivos. Con medicinas novedosas se podrían revertir algunas de las alteraciones genéticas que acompañan el envejecimiento y preceden al cáncer.

### ANCAS ROBUSTAS

La historia que sigue constituye una metáfora esclarecedora sobre la conjura de los tres componentes del genoma para acabar con la presentación clásica de la herencia. En 1983, en un rancho de Oklahoma nació un carnero cuyas ancas alcanzaron proporciones prodigiosamente ricas en contenido cárnico. Al intuir los beneficios económicos de la mutación, el rancho llamó al cordero Oro Macizo y lo conservó como semental.

A los hijos de Oro Macizo, que también gozaban de nalgas robustas, los cruzaron con ovejas normales. El aspecto de la mitad de la descendencia, tanto machos como hembras, se asemejaba al paterno. Recibieron el nombre de *callipyge*, que en griego significa «traseros hermosos». Suponiendo que se trataba de una mutación en un gen dominante, cabía esperar que la mitad de sus descendientes nacieran con las ancas rollizas. El resultado, sin embargo, fue un tanto extraño. Cuando las hembras *callipyge* se cruzaron con machos normales, ni un solo cordero de cualquier sexo presentó los glúteos de la madre, aun cuando había algunos que heredaron la mutación. Parecía como si el *callipyge* hubiera cambiado de dominante a carácter recesivo.

Se procedió luego a cruzar carneros de aspecto normal, aunque portadores de la mutación, con ovejas normales. Para sorpresa de todos, la mitad de la descendencia resultó *callipyge*. Así pues, el rasgo aparecía solo cuando la mutación se heredaba del padre.

Si el *callipyge* fuera un gen habitual, los animales que heredaran la forma mutante del padre y de la madre tendrían las ancas robustas bien aseguradas. Sin embargo, todos los corderos con dos alelos *callipyge* (con la misma mutación en ambas copias del cromosoma) presentaban un aspecto perfectamente normal. ¿Qué ocurría?

Tras diez años de experimentos se ha dado, por fin, con la respuesta. En mayo de 2003, el equipo de Michel Georges, de la Universidad de Lieja, publicó la descripción del rasgo y la genealogía *callipyge*: un gen codificador de proteína, uno o más genes de solo ARN y dos efectos epigenéticos. Súmese a esa tríada una pequeña mutación (una base G aparece en lugar de A en medio de un erial génico, a 30.000 bases de distancia del gen conocido más cercano).

La sustitución de A por G torna hiperactivos los genes *callipyge*, de suerte que se produce una cantidad excesiva de proteína

o ARN activo en las células musculares. El exceso de proteína explica el volumen trasero, pero no el extraño patrón de herencia. Muchos ven ahí la acción de la impronta genómica en el árbol familiar.

Para la mayoría de los genes, ambos alelos, el materno y el paterno, se activan o desactivan simultáneamente. La impronta rompe ese equilibrio. En los genes afectados por la misma solo se expresa la versión que procede del padre; se silencia el alelo materno. Así opera el gen codificador implicado en el *callipyge*. El cordero que recibe la mutación (G en vez de A) de la madre muestra un aspecto normal. La mutación no supera la censura selectiva que impone la impronta genómica.

La misma impronta, ahora en sentido opuesto, afecta al gen (o genes) *callipyge* de solo ARN. Estos ARN activos se producen únicamente a partir del alelo en el cromosoma materno. Así, el rasgo desaparece en animales que portan dos alelos *callipyge*.

En estos corderos con doble mutación, el gen codificador de proteína del cromosoma paterno se hiperactiva, al tiempo que los genes no codificadores del cromosoma materno también aumentan la producción de ARN activo. El exceso de ARN bloquea la señal amplificadora de crecimiento y el animal resulta esbelto.

La superdominancia ejercida por la interacción de este par de alelos constituye una rareza. No lo es, sin embargo, el fenómeno de la impronta, al menos en las plantas con flores. Randy L. Jirtle, de la Universidad Duke, mantiene actualizada una lista de genes humanos sujetos a la impronta genómica. A finales de 2003 alcanzaba los 75. Maxwell P. Lee, del estadounidense Instituto Nacional del Cáncer, publicó en agosto de 2003 que, de un barrido de 602 genes en siete personas, un alelo resultaba significativamente más activo que el otro en la mitad de los genes. En 170 de esos genes, las diferencias de expresión alélica se cuadruplicaba de lejos.

En los primeros días después de la concepción, desaparece de los cromosomas casi toda la impronta genómica. Ignoramos por qué. Antes del ecuador de la gestación, se restablece la información epigenética. En ese proceso de reprogramación, sin embargo, se producen algunos errores.

El gen humano del factor de crecimiento 2 de la insulina (*IGF2*), por ejemplo, suele hallarse sujeto a una impronta genómica que desactiva la copia materna. Pero en una de cada diez personas, no hay tal. Según Carmen Sapienza, de la Universidad de Temple, ese defecto se encuentra presente en el 40 por ciento de los pacientes con cáncer esporádico de colon. Se trata solo de

## HERENCIA EPIGENÉTICA

# Árbol familiar

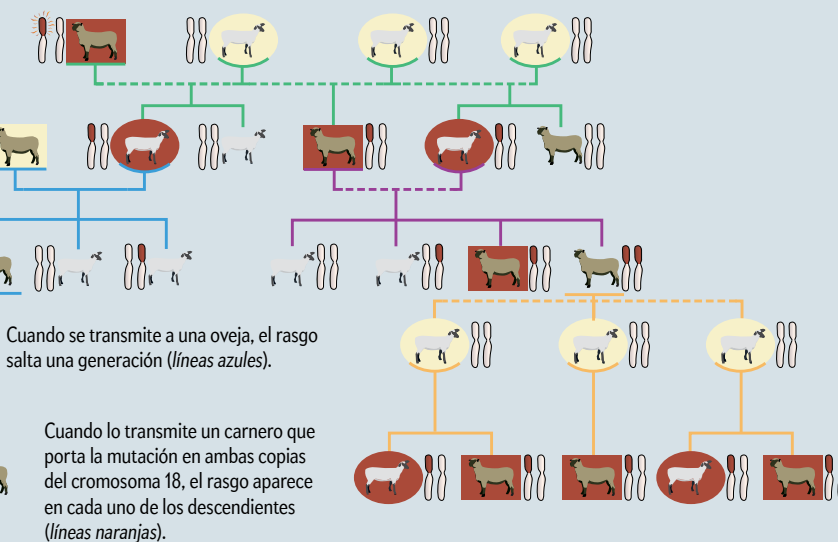
Hace veinte años nació Oro Macizo, un carnero singular que, en virtud de una mutación en el cromosoma 18, presentaba unas ancas poderosas. Oro Macizo transmitió este rasgo a la mitad de la descendencia (*líneas verdes*), de acuerdo con el patrón típico de un gen dominante. En generaciones posteriores, sin embargo, se observó que los individuos que heredaban la mutación de la madre mostraban un aspecto normal (*líneas azules*), incluso cuando le acompañara la mutación del padre (*líneas púrpuras*). A causa de los efectos epigenéticos, los únicos corderos que desarrollan ancas robustas son los que reciben una sola copia de la mutación y esta procede del padre (*líneas naranjas*).

El primer mutante con ancas robustas fue Oro Macizo, que se cruzó con ovejas normales.

La generación 1 desarrolló un rasgo aparentemente dominante (todos los descendientes que heredaban la mutación presentaban ancas rollizas)...

..., pero solo los carneiros pasaban el rasgo a la generación 2...

... y ya en la generación 3 el patrón hereditario resultó desconcertante.



### CLAVE

Carnero (*izquierda*) y oveja (*derecha*) con ancas robustas

Corderos normales no emparentados con Oro Macizo

Descendientes normales de Oro Macizo

Cruce

Cromosoma 18 paterno (*izquierda*) y materno (*derecha*)

Cromosoma mutante



una asociación, pero merece la pena tenerla en cuenta. De hecho, la pérdida de la impronta genómica del *IGF2* (que se detecta mediante un test sanguíneo) constituye en la actualidad un criterio predictivo del cáncer de colon. Una impronta defectuosa resulta también un buen indicio de enfermedades genéticas menos frecuentes, como los síndromes de Prader-Willi, Angelman y Beckwith-Wiedemann. Este último causa deformidades faciales y conlleva un riesgo elevado de cáncer en la infancia.

Para Emma Whitelaw, de la Universidad de Sídney, las variaciones epigenéticas explicarían discordancias extrañas de enfermedades entre gemelos idénticos, que se caracterizan por compartir secuencias de ADN idénticas. Ahora bien, cuando uno adquiere una enfermedad de componente genético —esquizofrenia, trastorno bipolar o diabetes infantil—, el otro gemelo normalmente no la padece. En 2002, el grupo de Rachel Weksberg, del Hospital Pediátrico de Toronto, comparó gemelos discordantes ante el síndrome de Beckwith-Wiedemann: en todos los casos, el gemelo afectado había perdido la impronta genómica en un área crítica del cromosoma 11, no así su hermano sano.

Francis Collins, director del estadounidense Instituto Nacional de Investigación sobre Genoma Humano, sostiene que la impronta constituye un factor muy importante para el cáncer, el desarrollo y los defectos de nacimiento. Pese a reconocer que se desconoce su mecanismo de operación, admite la posibilidad de que intervenga la metilación del ADN.

### METILOS EPIGENÉTICOS

Simple pero poderoso, un metilo consta de tres hidrógenos unidos a un carbono con tendencia a enlazarse a otra molécula (para metilarla). El metilo muestra una afinidad especial hacia las citosinas (C) del ADN. Existen enzimas que se dedican a tomar moléculas metiladas derivadas de nutrientes básicos, tales como el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub>, y pegarlas a ciertas bases C del genoma.

En general, cuanto más metilada se halla una hebra de ADN, menor es la probabilidad de que esta se transcriba en ARN. El alelo silente de un gen sujeto a impronta, por ejemplo, se encuentra casi siempre muy metilado. Sin embargo, parece que la metilación del ADN se ocupa, sobre todo, de defender el genoma frente a los transposones, fragmentos parasitarios de ADN; la impronta vendría a ser una labor secundaria de la metilación.

Nuestro ADN está lleno de parásitos. Aproximadamente el 45 por ciento de la secuencia del genoma humano consiste en genes víricos (o fragmentos de genes) que se han copiado a sí mismos en el genoma en el transcurso de la evolución. Afortunadamente para nosotros, casi todo este ADN «egoísta» se encuentra muy metilado y, por tanto, inactivo.

Jirtle acaba de demostrar el vínculo entre metilos y transposones en un experimento realizado con ratones agutí, cuyo color de la piel varía del amarillo al negro bajo el control de un elemento parasitario. Un grupo de hembras preñadas siguió una dieta normal. Alrededor del 60 por ciento de sus descendientes desarrollaron una piel amarilla. Otro grupo se alimentó con un pienso enriquecido con vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y otras fuentes de metilo. El 60 por ciento de las crías de este segundo grupo mostró una piel de color pardo. El cambio se debía a un aumento en la metilación (y reducción de la expresión) del ADN transposón del agutí.

Pero, ¿qué ocurre cuando fallan tales defensas metílicas? Hace unos seis años, mediante técnicas de ingeniería genética se bloqueó una de las enzimas que añaden grupos metilos en células madre embrionarias. Con la protección metílica rebaja-

da, se activaron muchos transposones. La tasa de mutaciones en el ADN se decuplicó. Los resultados planteaban una hipótesis sugestiva: ¿podrían las anomalías epigenéticas acelerar, o incluso iniciar, el descontrol genético que conduce al cáncer?

Al fin y al cabo, las células tumorales presentan a menudo una distribución irregular de las marcas epigenéticas: su genoma, en general, se encuentra escasamente metilado, mientras que algunos genes muestran una metilación excesiva y evitan con ello que las células dañadas se vuelvan malignas. Para Stephen B. Baylin, de la Universidad Johns Hopkins, en los pólipos del colon (neoformaciones benignas que suelen volverse malignas), la metilación del genoma se reduce considerablemente incluso antes de que, en el camino hacia el cáncer, las mutaciones silencien genes supresores clave.

Se ignora por qué se produce tal desmetilación del ADN. Ninguna enzima desmetilante se ha identificado hasta ahora. Se sospecha que los cromosomas pobres en grupos metilo tienden a funcionar peor durante la división celular. Por tanto, constituyen un primer paso hacia la malignidad. El trabajo de Rudolph Jaenisch, del Instituto Whitehead del MIT, aportó un aval para tal hipótesis. Su grupo creó ratones transgénicos con una deficiencia congénita de una enzima metilante. En la mayoría de los ratones, al menos uno de los cromosomas pobremente metilados se hizo inestable. Las mutaciones no tardaron en acumularse; el 80 por ciento de los individuos murieron de cáncer antes del noveno mes de vida.

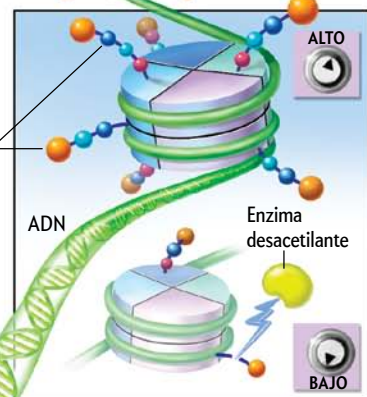
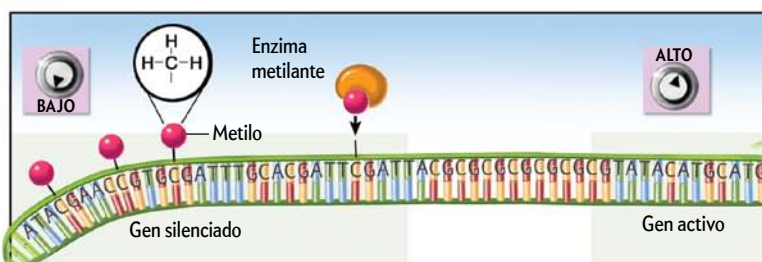
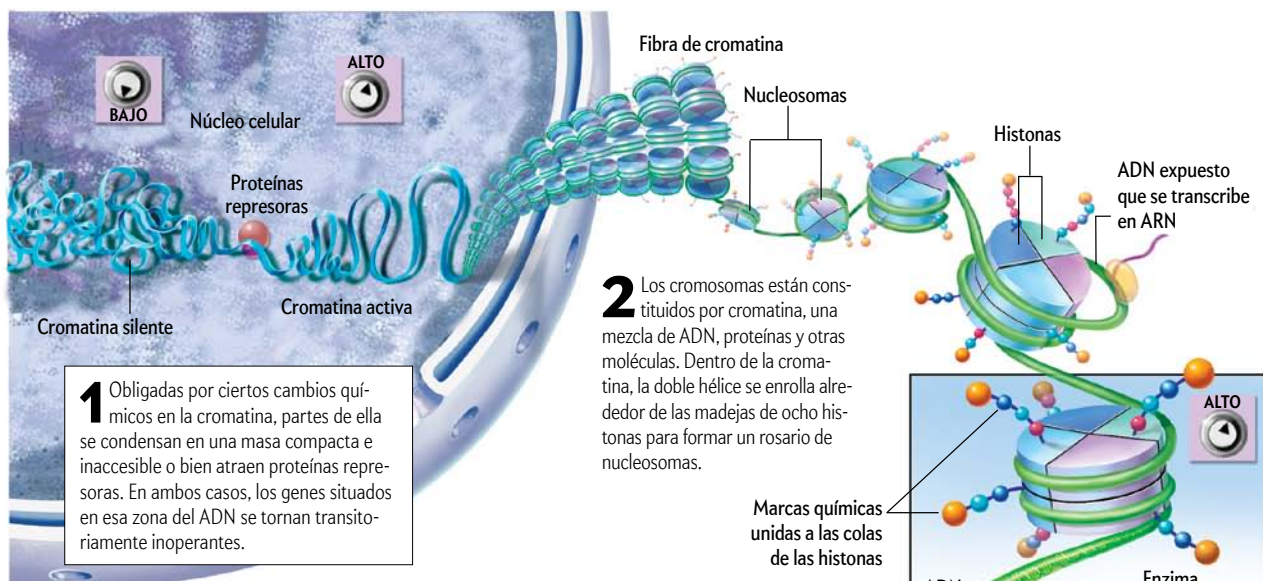
La idea de que la carencia de metilos en el ADN desemboque en un cáncer en el hombre se mueve todavía en el terreno de la hipótesis; en cualquier caso, no existen fármacos que corrijan una baja metilación del genoma. Pero se están ensayando diversos fármacos contra el cáncer que actúan sobre la otra vertiente de la metilación: la que sufren en demasía ciertos genes asociados al cáncer. Hasta hace poco, muchos pensaban que, para que un tumor se asentase, era preciso que una mutación silenciara los genes oncosupresores. Sin embargo, en muchas células tumorales estos genes supresores poseen secuencias normales de ADN. Los errores de metilación, no las mutaciones, son los que dejan inoperantes a los genes.

Se están ensayando, en esta dirección, varias sustancias anticancerosas que abordan el problema de la metilación excesiva. La procaina (un anestésico), el ácido valproico (un estabilizador del estado de ánimo) y la decitabina (un agente empleado en quimioterapia) parecen arrancar metilos del ADN o impedir que se peguen a las células recién formadas. Jean Pierre Issa, del Centro Oncológico M. D. Anderson de la Universidad de Texas, ha sometido la decitabina a ensayo en pacientes con leucemia avanzada. Lo mismo que la mayoría de las sustancias utilizadas en quimioterapia, el compuesto resulta bastante tóxico. Pero cuando el fármaco ejerce su acción, se vence la leucemia: el 99,9 por ciento de las células cancerosas desaparecen. De acuerdo con la información aportada, ocho de los 130 pacientes tratados se recuperaron y en otros 22 la medicina desmetilante dejó la enfermedad en una remisión parcial.

Sabine Maier, de la empresa Epigenomics, que trabaja en asociación con la compañía Roche en el desarrollo de diagnósticos del cáncer basados en la metilación, afirma que, pese a resultar prometedores, todos estos fármacos conllevan un problema: su acción se funda en la desmetilación de todo el genoma, lo que podría acarrear efectos secundarios. Además, el efecto pudiera ser temporal, con recidiva de las marcas metílicas y silenciamiento de los genes oncosupresores. Issa admite la posibilidad del carácter transitorio de las modificaciones induci-

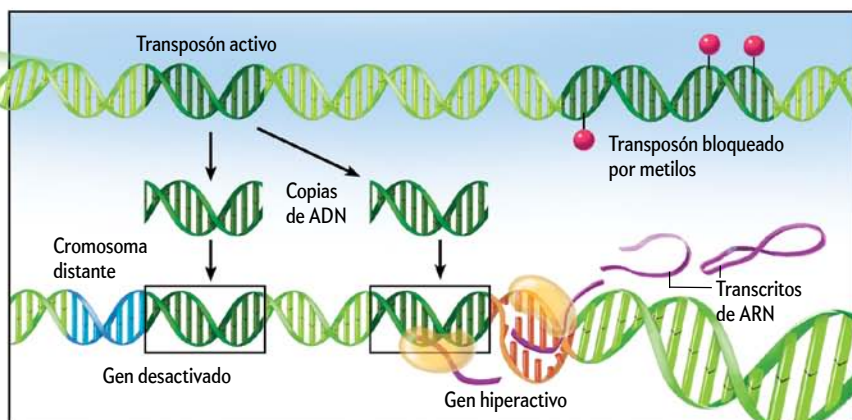
# Control epigenético del «volumen» de los genes

La secuencia de ADN no constituye el único código almacenado en los cromosomas. Los fenómenos epigenéticos controlan el «volumen» de los genes: amplifican o silencian su actividad. El código epigenético está constituido por un sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas que regulan su morfología en el interior cromosómico. Entre otras funciones, los controles epigenéticos se encargan de amordazar los transposones, fragmentos parasitarios de ADN.



- Acetilo (-COCH<sub>3</sub>)
- Fosfato
- Metilo (-CH<sub>3</sub>)
- Ubiquitina

**5** Los transposones, o genes saltarines, se autoclonan y después insertan sus copias en secciones distantes del genoma. Unas veces desactivan genes, otras los hiperactivan. Una de las principales funciones de la metilación del ADN parece ser el bloqueo de los transposones, que constituyen casi la mitad del genoma humano.





das en la expresión del gen; pero si los cambios permiten que el sistema inmunitario identifique la célula tumoral o inducen la apoptosis (muerte celular programada), entonces la célula seguiría anulada.

### DESCIFRAR EL CÓDIGO

La reemergencia de un patrón de metilación del ADN después de la acción de los fármacos desmetilantes constituye un extraño eco de la reprogramación de las marcas de impronta poco después de la concepción. ¿Qué redirige las enzimas metilantes hacia esos genes supresores de tumores o esos pocos alelos marcados para la impronta genómica?

Hay que ofrecer una respuesta si queremos acometer el proceso de clonación animal. La reprogramación epigenética fracasa estrepitosamente en los clones obtenidos al sustituir, por ADN de una célula adulta, el ADN de un óvulo fecundado. La mayoría de esos clones presenta patrones anormales de metilación y de expresión génica. Aun cuando su secuencia de ADN sea correcta, el 90 por ciento de los animales muere antes del parto y la mitad de los que nacen vivos no llega a la edad adulta. Los pocos que sobreviven hasta la madurez son proclives a la obesidad y enfermedades del sistema inmunitario.

Para prevenir o anular permanentemente los errores de metilación, tan habituales en clones, tumores y afecciones vinculadas a la impronta genómica, resulta necesario descifrar un código epigenético, separado del ADN. Baylin sostiene que la metilación, por sí sola, no silencia los genes; se encarga únicamente de fijar su estado silente. En cuanto a las enzimas metilantes, parece que reciben sus órdenes de alguna otra parte.

Un cromosoma se suele representar por un revoltijo azaroso de ADN. Pero si lo examinamos de cerca, encontramos algo muy distinto. Se trata de un conjunto dinámico de ADN, proteínas y otras moléculas. Este ensamblaje filamentososo, la cromatina, no solo sirve de soporte del ADN, sino que controla también el acceso al mismo.

La cromatina contiene en ADN la mitad de lo que contiene en proteína, la mayoría de la cual está en forma de histonas. Las histonas constituyen la base del empaquetamiento del ADN nuclear. Los 1,8 metros de ADN se enrollan alrededor de los carretes de histonas para constituir una cadena en forma de rosario que después se pliega como una madeja. Las secciones de cromatina pueden condensarse o expandirse de forma independiente. Así, ciertas zonas de ADN se ocultan eficazmente, al tiempo que otras quedan expuestas para la transcripción.

Las hembras, por ejemplo, comienzan su vida con dos cromosomas X activos. Los machos heredan solo uno. Un embrión femenino debe esbozar el X extra para evitar que sus células obtengan una dosis doble de lo que producen los genes de los cromosomas X. Para conseguirlo, dos partes de la máquina genómica conspiran para desactivar la tercera. Un gen no codificador llamado *Xist* produce un ARN activo que recubre el cromosoma X redundante. Al propio tiempo, el cromosoma X necesario produce ARN antisentido que lo protege del *Xist*. Una reacción en cadena se propaga a lo largo del cromosoma sobrante: los metilos marcan una buena parte del ADN, las histonas desprenden los grupos acetilo ( $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) de sus colas y la cromatina se compacta en una masa inaccesible cubierta de ARN. El cromosoma X silente se entrega entonces inactivo a cada célula portadora del genoma, conforme la hembra avanza en su desarrollo.

Aunque todavía no se conoce con precisión el papel de las histonas en esta historia, la investigación reciente ha demos-

trado que las colas proteicas que sobresalen de las histonas catalizan una gran variedad de adiciones químicas. En aquellas zonas donde los acetilos adornan las histonas, por ejemplo, la cromatina habitualmente se encuentra abierta para realizar su función; permite que la maquinaria de transcripción de la célula lea el ADN en esa parte del cromosoma.

La cromatina silente, compacta, carece generalmente de acetilos en las posiciones especiales. En cambio, muestra metilos insertos en diferentes puntos de las colas de las histonas. Las histonas acogen también fosfatos y ubiquitina, un péptido. Todas estas marcas aparecen en una asombrosa variedad de localizaciones y combinaciones. Descifrar el código de las histonas no va a resultar nada fácil.

A diferencia del código estático del ADN, numerosas marcas epigenéticas se hallan en flujo constante. Cuando una sección de la cromatina se condensa, el silenciamiento puede extenderse por todo el cromosoma hasta alcanzar una barrera. Xin Bi, de la Universidad de Rochester, identificó recientemente elementos fronterizos que atraen enzimas acetilantes hacia las histonas para asegurar que permanezcan activas. En ocasiones, una separación física ofrece suficiente espacio para que el ADN flote libre de histonas; es ahí donde se detiene la propagación del silenciamiento. En otros lugares no existe frontera, sino un tira y afloja entre las regiones activas y silentes del cromosoma.

Issa sostiene que esta pugna podría explicar por qué el riesgo de padecer cáncer crece con la edad. Tal vez las barreras que en los cromosomas separan las regiones muy condensadas, altamente metiladas y silenciosas de las regiones activas, accesibles y no metiladas se desintegran con el paso de los años, a medida que las células se dividen o envejecen.

Con todo, las zonas más ocultas del genoma se perciben solo en penumbra. Tras el hito que supuso la coronación del Proyecto Genoma Humano, importa ahora alcanzar una descripción semejante del panorama epigenético. En octubre de 2003, Epigenomics y el Instituto Sanger del Consorcio Wellcome, emprendieron el Proyecto Epigenoma Humano: un plan de investigación de cinco años para cartografiar los sitios de metilación del ADN. Habían levantado ya el mapa de más de 100.000 marcas metílicas unidas al complejo principal de histocompatibilidad, un sector del cromosoma 6 vinculado a muchas enfermedades.

La nueva concepción de la naturaleza del genoma abre nuevas vías a la ingeniería genética. Los genes codificadores de proteínas, importantes e inmutables, no constituyen la única fuente de instrucciones para las células. El ADN no codificador cumple también una función destacada, al par que las histonas, las señales químicas unidas al ADN y la forma de la cromatina.

---

W. Wayt Gibbs es redactor científico, editor y asesor editorial.

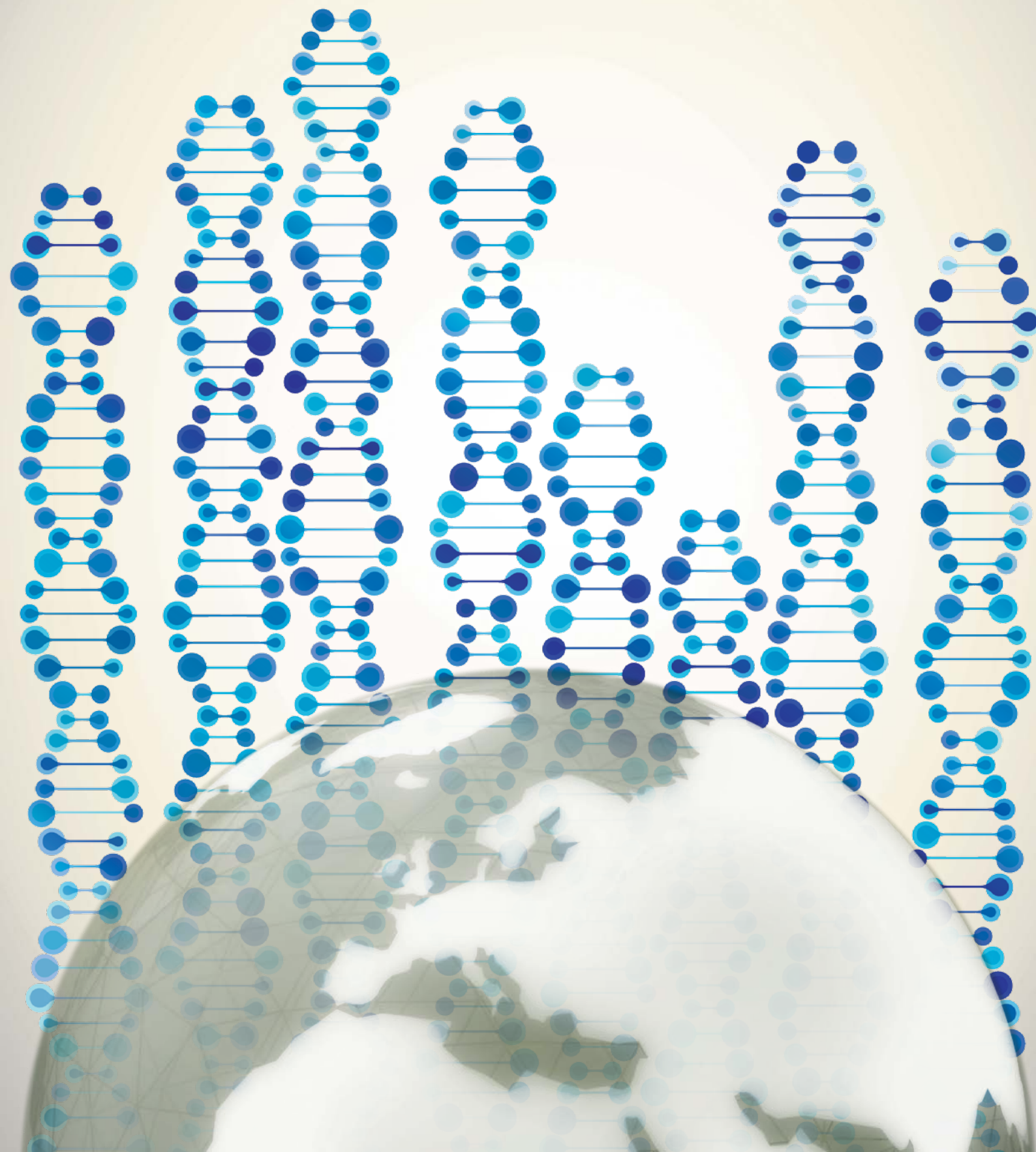
#### PARA SABER MÁS

**The epigenome: Molecular hide and seek.** Dirigido por Stephan Beck y Alexander Olek. Wiley, 2003.

**Controlling the double helix.** Gary Felsenfeld y Mark Groudine en *Nature*, vol. 421, págs 448-453, 23 de enero de 2003.

**The callipyge locus: Evidence for the trans interaction of reciprocally imprinted genes.** Michel Georges, Carole Charlier y Noelle Cockett en *Trends in Genetics*, vol. 19, n.º 5, págs 248-252, mayo de 2003.

# EFFECTOS DEL AMBIENTE







EFFECTOS DEL AMBIENTE

# Un nuevo tipo de herencia

Sustancias dañinas, el estrés y otros factores pueden modificar de modo permanente qué genes se activan sin alterar su código. Algunos de estos cambios epigenéticos podrían transmitirse y causar enfermedades a las generaciones futuras

*Michael K. Skinner*





**C**UANDO NACIERON MIS HIJOS, HACE UNOS TREINTA AÑOS, sabía que la mitad de su ADN lo habían heredado de mí. En esa época se creía que la transferencia de ADN del espermatozoide o del óvulo al embrión era la única forma con la que los progenitores transmitían información hereditaria a la descendencia, al menos en los humanos y otros mamíferos.

Por supuesto, era consciente de que el ADN no determinaba el destino de una persona. Si bien es cierto que muchas de las características de un niño o niña están escritas en su ADN (en concreto, en los genes que codifican la forma y función de las proteínas, la mano de obra de la célula), la experiencia diaria también importa. Muchas de las contingencias de la vida, como la alimentación, los contaminantes y el estrés, afectan al funcionamiento de los genes. De este modo, con frecuencia se recurre a factores sociales o ambientales para explicar por qué dos gemelos idénticos terminan padeciendo enfermedades distintas a pesar de poseer dotaciones genéticas muy similares.

Por entonces ignorábamos que el legado biológico que cedemos a nuestros hijos incluye algo más que nuestras secuencias de ADN; de hecho, no solo nuestros hijos, sino también nuestros nietos y bisnietos, podrían heredar lo que se conoce como información epigenética. Esta, al igual que el ADN, reside en los cromosomas (que albergan los genes) y regula funciones celulares. Pero es distinta de la secuencia de ADN y responde a los cambios ambientales. Puede adoptar formas diversas, entre ellas pequeñas moléculas que se unen químicamente al ADN y a las proteínas presentes en los cromosomas.

Nuestras investigaciones y las de otros grupos, llevadas a cabo sobre todo con ratas y ratones, han revelado que ciertos contaminantes, como varios compuestos de uso agrícola, el combustible de aviones e incluso algunos plásticos, pueden inducir modificaciones epigenéticas que causan enfermedades y problemas reproductivos sin alterar la secuencia de ADN. Más aún, cuando estas epimutaciones se producen en las células que dan lugar a óvulos y espermatozoides, parecen quedar fijadas en determinados sitios y transmitirse a las generaciones posteriores.

Esta área de la ciencia está evolucionando con rapidez y, hoy en día, varios estudios a largo plazo insinúan que las epimutaciones también pasarían de una generación a otra en los humanos. Teniendo en cuenta el gran número de rasgos biológicos que compartimos con otros mamíferos, cabría esperar la existencia de herencia epigenética transgeneracional en las personas. De ser así, ello acarrearía profundas implicaciones en la salud pública. Parte de los problemas crecientes de obesidad, diabetes y otras enfermedades que afectan a las generaciones nacidas después de la Segunda Guerra Mundial y a otras más recientes podrían haberse originado por la exposición de sus padres y abuelos a contaminantes como el DDT y las dioxinas.

### LA MATERIA OSCURA DEL GENOMA

Hace ya tiempo que se han reconocido los efectos epigenéticos sobre las células, pero el alcance de su implicación solo ha

empezado a quedar claro en fechas recientes. Hace décadas, los biólogos se dieron cuenta de que en numerosos puntos del ADN de mamíferos se fijaba un radical metilo ( $-CH_3$ ). En los humanos suele observarse esta marca epigenética allí donde una letra C del código genético (citosina) precede a una G (guanina), lo que sucede en alrededor de 28 millones de lugares de los cromosomas. Al principio, se pensaba que la principal función de la metilación consistía en desactivar los transposones. Estos corresponden a segmentos del ADN que pueden desplazarse por sí mismos desde su posición original hacia otras partes del genoma, lo que en ocasiones provoca enfermedades. Hoy sabemos que la metilación también ayuda a regular la actividad de los genes normales y se halla alterada en muchos tipos de cáncer y otras enfermedades.

En los años noventa del siglo xx, empezaron a desvelarse otras marcas epigenéticas. Se descubrió que la metilación, la acetilación y otras modificaciones químicas pueden marcar unas estructuras en forma de pequeñas esferas formadas por un grupo de proteínas denominadas histonas. En los cromosomas, el ADN se enrolla en torno a cada una de estas esferas. La marcas controlan la intensidad de enrollamiento alrededor de los grupos de histonas y hacen que las esferas adyacentes se agrupen o separen, con lo que contribuyen a activar o desactivar conjuntos enteros de genes. De este modo, los que se sitúan en las regiones fuertemente enrolladas quedan fuera del alcance de las proteínas que ponen en marcha su actividad.

Desde entonces, se han descubierto otros mecanismos epigenéticos, como la cambiante estructura tridimensional del ADN y de los cromosomas, así como una serie de variedades de ARN. Se trata de ARN no codificantes que interactúan con las marcas epigenéticas unidas al ADN o a las histonas.

En conjunto, los mecanismos epigenéticos influyen en la actividad génica de forma compleja e independiente de la secuencia del ADN. La interacción entre genes y epigenoma es dinámica y aún resulta enigmática. Sin embargo, sabemos que cada vez que una célula se multiplica, las marcas de sus cromosomas se copian en los de las células hijas. De este modo, los acontecimientos epigenéticos que tienen lugar en las primeras etapas de la vida pueden alterar la función de las células en el futuro.

También sabemos que, durante el desarrollo y envejecimiento del organismo, mientras las células se esfuerzan en proteger la secuencia de ADN de cualquier daño, van corrigiendo a la vez la configuración de las marcas epigenéticas. Estos cambios ayudan a determinar cómo se especializan las células para convertirse, por ejemplo, en una célula cutánea o en una neurona; alteraciones sutiles en la información epigenética modifican qué genes se activan en cada parte del organismo. Los compuestos nocivos, las deficiencias nutricionales y otros tipos de estrés pueden provocar también la adición o eliminación de marcas epigenéticas y afectar a la actividad génica.

Hoy nadie duda que los efectos epigenéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo, el envejecimiento e incluso en el cáncer. Pero se debate si, en los mamíferos, las epimutaciones

### EN SÍNTESIS

**La actividad de los genes** está regulada por factores epigenéticos, como ciertas moléculas que se unen al ADN y a las proteínas de los cromosomas y que codifican una información independiente de la secuencia de ADN. La mayoría de las marcas epigenéticas se restablecen poco después de la concepción.

**Los contaminantes**, el estrés, la dieta y otros factores ambientales pueden provocar cambios permanentes en el conjunto de marcas epigenéticas y, de este modo, alterar el comportamiento de células y tejidos. Algunos cambios adquiridos pueden transmitirse a los descendientes.

**Es posible que nuestra salud** y la de nuestros hijos se vea perjudicada por sucesos que afectaron a nuestra bisabuela durante el embarazo. La herencia epigenética podría influir en ciertas enfermedades, como la obesidad y la diabetes, y también en la evolución de las especies.

pueden transmitirse a lo largo de varias generaciones. Los datos obtenidos en un número cada vez mayor de experimentos nos han convencido de que así es.

### HERENCIA ACCIDENTAL

Nuestras primeras pruebas sobre la existencia de epimutaciones multigeneracionales fue resultado de la serendipia. Hace unos trece años, junto con Andrea Cupp y otros colaboradores de la Universidad estatal de Washington, estábamos utilizando ratas para estudiar los efectos sobre la reproducción de dos productos agrícolas comunes: el pesticida metoxicloro y el fungicida vinclozolina. Igual que otros, se trata de compuestos que alteran la función endocrina; interfieren con las señales hormonales que ayudan a dirigir la formación y el funcionamiento del sistema reproductor. Habíamos inyectado los productos a ratas que se hallaban en su segunda semana de gestación (cuando se desarrollan las gónadas del embrión) y comprobamos que casi toda la descendencia masculina pre-

## Cuando los tataranietos machos maduraron, experimentaron problemas similares a los de sus ancestros. Todos ellos causados por una breve dosis de compuestos muy utilizados en la agricultura

sentaba testículos anómalos que fabricaban espermatozoides débiles y en escasa cantidad.

En aquel momento no teníamos en cuenta la epigenética y nunca se nos ocurrió que estos defectos pudieran heredarse, de modo que no intentamos cruzar las ratas que en el útero habían sido expuestas al metoxicloro o a la vinclozolina. Pero un día, Cupp vino a mi despacho a disculparse: por error había cruzado machos y hembras no emparentados entre sí procedentes de ese experimento.

Le indiqué que comprobase si los nietos de las ratas gestantes expuestas presentaban defectos, aunque no esperaba que hallase ninguno. Para nuestra sorpresa, más del 90 por ciento de los machos de esas camadas mostraban las mismas anomalías testiculares que sus progenitores, a pesar de que estos últimos eran tan solo fetos cuando ellos y sus madres fueron brevemente expuestos a las sustancias dañinas.

El resultado chocaba porque numerosos estudios toxicológicos habían intentado demostrar que ciertos compuestos ambientales, como la vinclozolina, provocaban mutaciones en el ADN, pero no lo habían conseguido. Nosotros mismos habíamos confirmado que la frecuencia de las mutaciones genéticas no aumentaba en las ratas expuestas a los compuestos. Además, la genética clásica no podía explicar un nuevo rasgo que aparecía con una frecuencia del 90 por ciento en diferentes familias.

Sin embargo, sabíamos que el minúsculo feto contiene células germinales primordiales, que son las células progenitoras que dan lugar a los óvulos y a los espermatozoides. Pensamos que lo más probable era que el compuesto agrícola hubiese afectado a

estas células progenitoras y que, sencillamente, el efecto perduró hasta que las células se dividieron para producir los óvulos y los espermatozoides, los cuales, en última instancia, darían lugar a los nietos. De ser así, la breve exposición química habría sido la causa directa de los problemas testiculares en los nietos, y las futuras generaciones deberían ser totalmente normales.

Una prueba segura nos permitiría saber si todo podía achacarse a la influencia directa. Criamos una cuarta generación, y después una quinta; en cada caso, cruzamos descendientes no emparentados de las ratas originales expuestas para evitar que el rasgo se fuese diluyendo. Cuando los bisnietos —y, posteriormente, los tataranietos— maduraron, los machos de cada generación padecieron alteraciones similares a los de sus antecesores. Todas esas anomalías habían surgido a raíz de una breve (aunque inusualmente elevada) dosis de productos químicos agrícolas que, durante décadas, se habían utilizado para fumigar frutas, verduras, viñedos y campos de golf.

Me quedé estupefacto ante los resultados. Durante varios años repetimos los experimentos numerosas veces para confirmarlos y para reunir pruebas adicionales. Concluimos que la explicación más verosímil era que la exposición había provocado una epimutación que afectaba al desarrollo de las gónadas en los embriones masculinos. Y esa epimutación pasaba de los espermatozoides a las células de un embrión en desarrollo, entre las que se incluyen las células germinales primordiales, y así, sucesivamente, durante generaciones. En 2005 publicamos los resultados en la revista *Science*, junto con nuestra hipótesis de la epimutación y otras pruebas prometedoras, aunque preliminares, que respaldaban la idea de que la exposición al fungicida había alterado la metilación en varios puntos importantes del ADN de los espermatozoides de la descendencia.

### HALLAZGOS PERTURBADORES

Lo que vino después fue un debate tempestuoso. Los investigadores de compañías que venden vinclozolina, así como un estudio no procedente de la industria, informaron que no podían reproducir algunos de nuestros resultados. Sin embargo, en los últimos años cada vez más pruebas indican que las epimutaciones pueden persistir durante varias generaciones. Los estudios de seguimiento llevados a cabo en nuestro laboratorio han demostrado que los bisnietos de las ratas tratadas con fungicida presentan, de modo generalizado, patrones de metilación alterados en sus espermatozoides, testículos y ovarios, así como una actividad génica anómala en sus células germinales primordiales. También descubrimos que la cuarta generación es propensa a la obesidad y la ansiedad; sus integrantes incluso eligen pareja de forma distinta. Mientras tanto, nuestro grupo y otros hemos añadido más contaminantes y sustancias estresantes a la lista de factores que inducen cambios; hemos observado la herencia transgeneracional de rasgos adquiridos en una amplia gama de especies, entre ellas plantas, moscas, gusanos, peces, roedores y cerdos.

En 2012 publicamos que la exposición de ratas gestantes al contaminante dioxina, a combustible de aviones, a repelente de insectos o a una combinación de bisfenol A y ftalatos (componentes de los plásticos utilizados en los envases alimentarios y en los empaques dentales) provocan una serie de trastornos hereditarios en los descendientes de cuarta generación, como anomalías en la pubertad, obesidad y enfermedades de los ovarios, los riñones o la prósta-

*Continúa en la página 58*



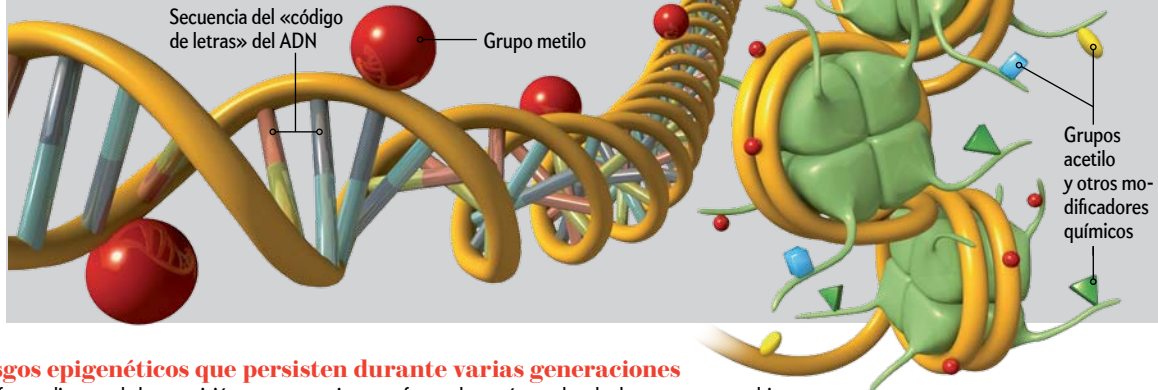
# La herencia más allá de los genes

Las experiencias vitales de animales y plantas, como la exposición a determinados contaminantes o sucesos estresantes, pueden afectar a la salud de sus descendientes sin mutar su ADN. Este tipo de exposiciones puede repercutir en los hijos y nietos debido a su acción directa sobre óvulos,

los, espermatozoides y otras células reproductoras. Pero la herencia epigenética transgeneracional, por medio de alteraciones heredables en las moléculas que se unen al ADN de estas células, puede afectar incluso a descendientes más lejanos.

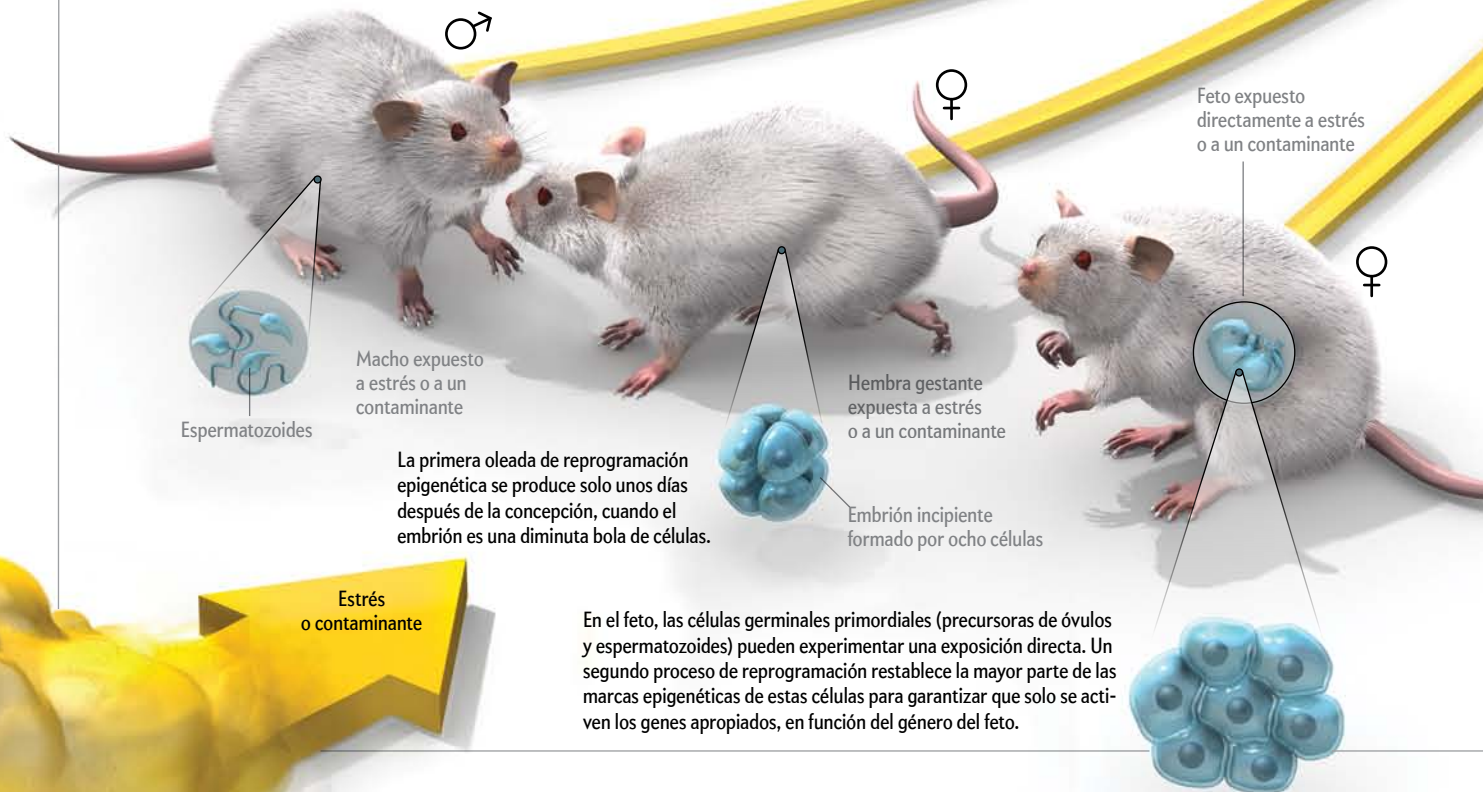
## La epigenética en pocas palabras

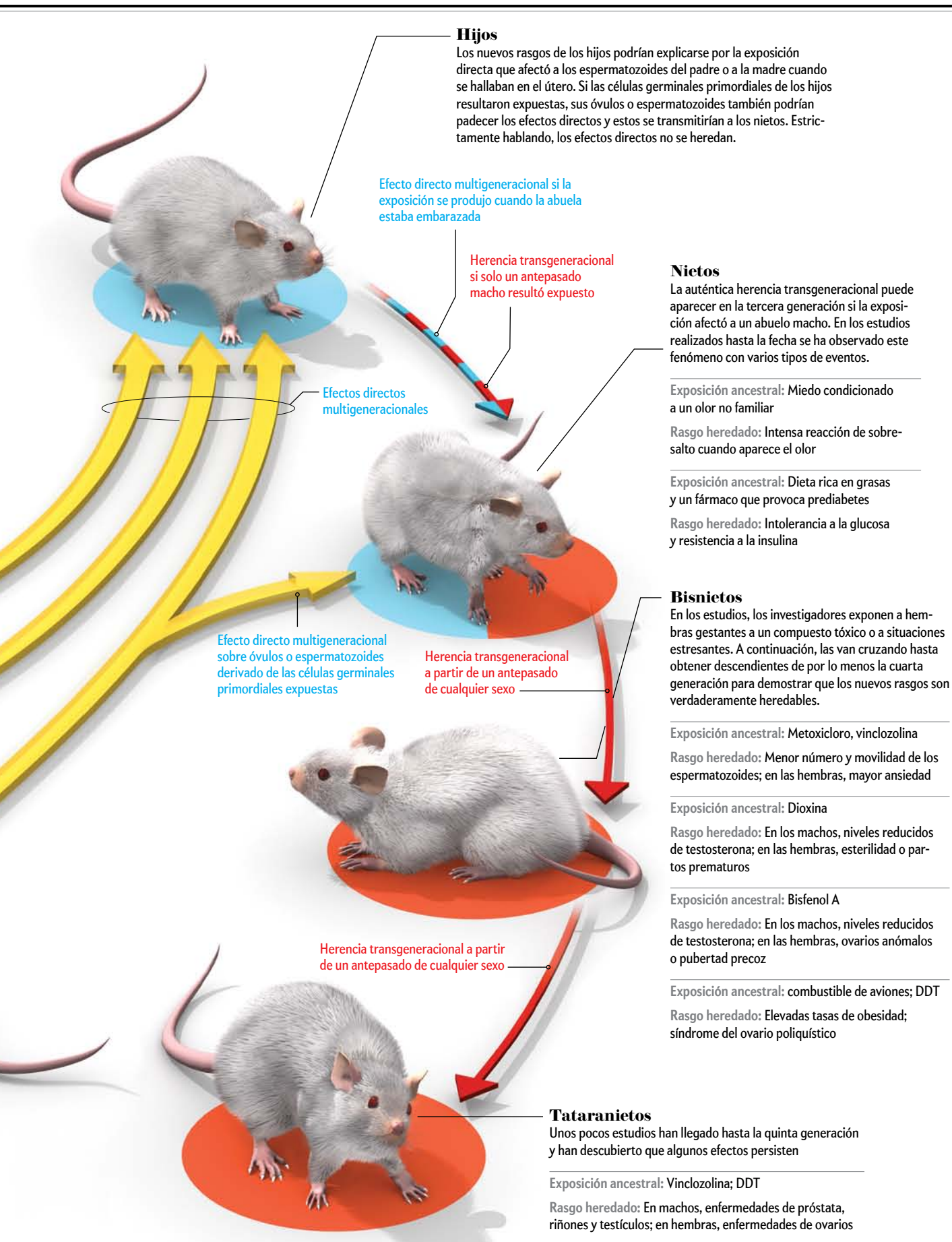
La información genética está codificada en segmentos de ADN en los cromosomas de cada célula. Pero existe otro nivel de información codificada por marcas epigenéticas, como los radicales metilo ( $-CH_3$ ) que se unen al ADN y a los grupos de histonas sobre los que se enrolla el ADN. Cuando estas marcas se sitúan en los genes o en su proximidad, suelen alterar la cantidad de ARN o de proteína que se forma a partir de ellos.



## Rasgos epigenéticos que persisten durante varias generaciones

Los efectos directos de la exposición a un contaminante o factor de estrés pueden dar lugar a rasgos multigeneracionales, aunque no heredables. Se transmiten a dos generaciones si la exposición afecta a un macho y a sus espermatozoides, o hasta a tres generaciones si la exposición afecta a una hembra durante cierta etapa del embarazo (azul en la página opuesta). Para que un rasgo epigenético se herede en las generaciones posteriores (rojo), las marcas alteradas deben sobrevivir a dos oleadas de reprogramación (abajo) después de la concepción. Ambas oleadas eliminan la mayoría de las marcas de los cromosomas para, después, volverlas a añadir de nuevo. Los estudios llevados a cabo en roedores indican que tal persistencia es posible.





EMILY COOPER



*Viene de la página 55*

ta. Hemos hallado cientos de alteraciones en la metilación del ADN de los espermatozoides relacionadas con la exposición. Los efectos no siguen las pautas de herencia de la genética clásica, de modo que creemos que las epimutaciones, y no las mutaciones de la secuencia del ADN, son las causantes de estos trastornos.

Kaylon Bruner-Tran y Kevin Osteen, de la facultad de medicina de la Universidad Vanderbilt, también estudiaron los efectos de la dioxina en ratones y descubrieron que alrededor de la mitad de las hijas de las hembras expuestas eran estériles; entre las que no lo eran, muchas tuvieron partos prematuros. Los problemas en la concepción y la gestación persistieron durante al menos dos generaciones más.

En estos estudios se aplican dosis químicas muy superiores a las que normalmente uno está expuesto en un ambiente contaminado. Pero las investigaciones de Jennifer Wolstenholme y otros colaboradores de la facultad de medicina de la Universidad de Virginia han revelado efectos transgeneracionales con dosis semejantes a las que podrían recibir los humanos. Han descubierto que, cuando se administra bisfenol A a los ratones, el suficiente como para alcanzar valores sanguíneos similares a los medidos en mujeres estadounidenses gestantes, sus descendientes, hasta la quinta generación, pasan menos tiempo explorando sus jaulas y más tiempo interactuando con otros ratones. Se sospecha que tal conducta se debe a una alteración en la actividad de los genes de la oxitocina y la vasopresina, los cuales influyen en el comportamiento social. Si bien los efectos parecen asociarse a cambios en la metilación del ADN (igual que en nuestro estudio con bisfenol A), los datos que respaldan esta afirmación siguen siendo indirectos. Tal vez podrían intervenir otras modificaciones epigenéticas.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios que podrían determinar si las epimutaciones perjudican a varias generaciones humanas, como ocurre en los roedores. Una de estas investigaciones está centrada en un desafortunado experimento natural. En 1976, una explosión de una planta química en Seveso, Italia, expuso a la población a las mayores concentraciones de dioxina jamás registradas tras un vertido de este compuesto. Los científicos midieron la cantidad de dioxina en la sangre de casi 1000 mujeres afectadas y, desde entonces, han realizado un seguimiento sobre su estado de salud.

En 2010 informaron que, cada vez que la cantidad de dioxina recibida por una mujer se multiplicaba por 10, el tiempo medio que necesitaba para quedarse embarazada se incrementaba en un 25 por ciento, y el riesgo de esterilidad se duplicaba. En 2013, el equipo también observó que las mujeres menores de 13 años en el momento del accidente presentaban, al llegar a adultas, un riesgo dos veces superior de sufrir síndrome metabólico (un conjunto de alteraciones que predisponen a padecer diabetes y cardiopatías). Descubrieron que muchas nietas de las mujeres expuestas daban resultados anómalos en las pruebas de la función tiroidea.

Dado que los trastornos reproductivos y metabólicos parecen ser las enfermedades más frecuentes transmitidas por medio del epigenoma en los animales experimentales, estos hallazgos



**LA FUMIGACIÓN CON DDT**, una práctica habitual en los años cuarenta y cincuenta del siglo XX para luchar contra las plagas de insectos, podría haber causado epimutaciones que persisten incluso en algunos de los niños que nacen hoy.

hacen pensar que las dioxinas favorecerían las epimutaciones en los humanos. Esta sospecha se reforzaría si, en los años venideros, los hijos y nietos de las mujeres expuestas mostrasen mayores tasas de esterilidad, obesidad y enfermedades asociadas, además de patrones de metilación alterados.

Sirviéndose de otro experimento natural, Marcus Pembrey, de la Universidad de Londres, Lars Olov Bygren, del Instituto Karolinska en Estocolmo, y sus colaboradores han llevado a cabo una fascinante serie de estudios con los datos sobre unas 300 personas nacidas en 1890, 1905 y 1920 en Överkalix, en Suecia, así como sobre sus padres y abuelos. Los investigadores compararon los registros de mortalidad de los sujetos con las estimaciones del suministro de alimentos al pueblo, que durante el siglo XIX atravesó varios bienios en los que a una buena cosecha le siguió la pérdida de los cultivos. Comprobaron que las mujeres cuyas abuelas paternas habían padecido de niñas uno de estos ciclos de abundancia-hambruna presentaban una mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares letales.

Curiosamente, ese incremento no se halló en los hombres, ni en aquellas mujeres cuyas abuelas y abuelos maternos soportaron una repentina escasez de alimentos. Por varios motivos, esta extraña pauta hereditaria apunta con fuerza a la influencia de la epigenética y, más concretamente, a un fenómeno conocido como impronta genética. Se han realizado observaciones similares en los descendientes de una población holandesa que padeció hambruna durante la Segunda Guerra Mundial.

### LA IMPRONTA EPIGENÉTICA DE LOS PROGENITORES

A pesar del creciente número de pruebas, muchos biólogos todavía se resisten a aceptar la idea de que las epimutaciones inducidas por el ambiente se puedan fijar en la línea germinal. La hipótesis parece contradecir una idea muy consolidada, según la cual durante el proceso de reproducción casi todas las marcas epigenéticas son suprimidas del ADN y, más tarde, se vuelven a añadir, no en una, sino en dos ocasiones. Estos mecanismos limpiarían cualquier epimutación adquirida antes de que pudiese causar problemas en la siguiente generación. Tal creencia fue uno de los otros motivos por los que nuestros hallazgos de 2005 despertaron el acalorado debate. Las eliminaciones sí se producen, pero aún se desconoce con qué magnitud.



La primera tanda de ellas tiene lugar unos días después de la concepción. Los grupos metilo son retirados de los cromosomas, un proceso que confiere a las células madre embrionarias la capacidad de generar cualquier tipo de célula. Posteriormente, mientras el feto empieza a desarrollarse, se vuelven a añadir las marcas. A medida que las células se dividen y especializan aparecen patrones característicos de metilación en cada tipo celular, los cuales ayudan a adquirir las funciones particulares.

Sin embargo, unos pocos genes se libran de estas primeras eliminaciones. Los biólogos se refieren a ellos como «genes con impronta» materna o paterna, porque conservan las marcas epigenéticas que garantizan que solo se utilice la copia del gen de la madre o la del padre para la síntesis de una proteína. Por ejemplo, en mis hijos el gen *IGF2*, que codifica una hormona importante para el crecimiento del feto, solo es activo en el cromosoma que han heredado de mí. La copia del gen procedente de su madre está desactivada por la acción conjunta de la metilación del ADN y de una forma de ARN no codificante.

La segunda fase de eliminaciones epigenéticas y reprogramación empieza más tarde, cuando el feto de rata alcanza el tamaño de la cabeza de un alfiler, o el humano el de un guisante. En este momento las células germinales primordiales comienzan a aparecer en las gónadas recién formadas del embrión (es cuando administramos vinclozolina u otros contaminantes a nuestros animales experimentales). En las ratas, este período dura alrededor de una semana; en los humanos abarca desde la sexta hasta la decimoctava semana del embarazo.

Se cree que la segunda fase resulta drástica; se suprimen las marcas de metilo incluso en los genes con impronta de las células precursoras de óvulos y espermatozoides. Sin embargo, más adelante se vuelven a añadir para establecer el patrón apropiado en cada sexo: en las hembras, los cromosomas que formarán parte de los óvulos adquieren un patrón de metilación materno, mientras que en los machos los cromosomas que irán a parar a los espermatozoides adquieren un patrón paterno. El proceso evita que cualquier descendiente reciba dos copias activadas o dos copias desactivadas de los genes con impronta, ya que se necesita una de cada.

El mecanismo que restablece las marcas en los genes con impronta podría verse afectado por agresiones ambientales y fijar nuevas epimutaciones en la línea germinal. Si alguna circunstancia —ya sea una contaminación, un desequilibrio hormonal provocado por el estrés o una deficiencia nutricional que altera el metabolismo— afecta al embrión cuando el segundo barrido está a punto de iniciarse, podría determinar qué marcas se suprimen para siempre y cuáles no, o cuáles se restablecen al final de la fase de reprogramación.

Probablemente, la mayoría de las epimutaciones apenas tienen consecuencias o se corrigen en la siguiente generación, pero toda regla tiene su excepción. Si una epimutación en una célula de la línea germinal queda protegida durante la reprogramación del epigenoma, tal como sucede en un gen con impronta, puede mantenerse hasta afectar a la siguiente generación, y quizás también a las posteriores.

Si la idea es correcta, la herencia epigenética podría tener importantes repercusiones en medicina. Algunos científicos están investigando si los «obesógenos» (compuestos ambientales que alteran el metabolismo humano y hacen ganar peso) aumentan el riesgo de obesidad de una forma que podría heredarse. En 2013, Bruce Blumberg y sus colaboradores de la Universidad de California en Irvine demostraron que las hembras gestantes de ratón que habían bebido agua contaminada con

tributilina (un compuesto muy utilizado para evitar la adherencia de diversos organismos en el casco de los barcos) tuvieron crías propensas a desarrollar un mayor número de células adiposas e hígados grasos. Las alteraciones persistieron durante dos generaciones más, un efecto que halla su explicación más sencilla en una epimutación. Por tanto, aunque no cabe duda de que en los últimos cincuenta años los cambios en el estilo de vida y en la disponibilidad de alimentos son los principales responsables del incremento de la obesidad, la diabetes y otras enfermedades de los «países ricos», cabría pensar que algunas exposiciones antiguas han aumentado nuestra vulnerabilidad ante esos males.

Pongamos el ejemplo de países como Estados Unidos, donde durante los años cuarenta y cincuenta del siglo xx los niños estuvieron expuestos al DDT. En nuestros experimentos resultaba revelador el hecho de que, al inyectar DDT a los animales, más de la mitad de los descendientes de la cuarta generación (bisnietos) padecerán obesidad, a pesar de que la segunda generación presentaba un tamaño normal. La epigenética parecía ser la culpable. De igual modo, en las tres generaciones posteriores a los años cincuenta, la tasa de obesidad entre los estadounidenses adultos ha aumentado de manera espectacular, y hoy en día supera el 35 por ciento.

Si el ambiente puede provocar cambios transgeneracionales a largo plazo en la actividad génica sin alterar la secuencia codificante del ADN, entonces habrá que ampliar el concepto clásico de la evolución (el lento proceso de mutaciones aleatorias que son «seleccionadas» porque favorecen la reproducción o la supervivencia). Incluso puede que la herencia epigenética llegue a explicar por qué surgen nuevas especies con más frecuencia de lo que cabría esperar, teniendo en cuenta lo improbable que resultan las mutaciones genéticas ventajosas. Los cambios epigenéticos parecen producirse con una frecuencia mil veces mayor. El efecto más importante de las marcas epigenéticas, y quizá la razón misma de su existencia, podría ser el de aumentar tremendamente el número de variantes individuales en una población. Más tarde, la selección natural se encargaría de elegir los mejor adaptados de entre ellos para que proliferen y se perpetúen, junto con su genoma y epigenoma.

---

**Michael K. Skinner** es catedrático de biología en la Universidad estatal de Washington. Ha publicado más de 250 artículos científicos, entre los que se incluyen docenas de estudios sobre la herencia epigenética transgeneracional.

---

#### PARA SABER MÁS

**Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology.** Michael K. Skinner, Mohan Manikkam y Carlos Guerrero Ibarra en *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 21, n.º 4, págs. 214-222, abril de 2010.

**Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals.** Lucia Daxinger y Emma Whitelaw en *Nature Reviews Genetics*, vol. 13, n.º 3, págs. 153-162, marzo de 2012.

**Genomic imprinting in mammals.** Denise P. Barlow y Marisa S. Bartolomei en *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 6, n.º 2, art. a018382, febrero de 2014.

---

#### EN NUESTRO ARCHIVO

**El genoma oculto.** W. Wayt Gibbs en *lyC*, enero de 2004.

**La impronta genética.** R. L. Jirtle y J. R. Weidman en *Myc* n.º 26, 2007.

**Interrupciones ocultas en la mente.** Eric J. Nestler en *lyC*, febrero de 2012.



EFFECTOS DEL AMBIENTE

# La regulación génica del comportamiento social de las abejas

El medio afecta al grado en que se expresen los genes. Las influencias del exterior se reflejan en mecanismos epigenéticos

*Mireia Jordà y Miguel A. Peinado*

**L**A VIDA EN LA TIERRA HA SUFRIDO DIVERSAS TRANSICIONES durante su historia. Las células han evolucionado hasta convertirse en organismos multicelulares y estos se han organizado en sociedades. Tanto los animales solitarios como los sociales han de ejecutar una serie de actividades para sobrevivir y reproducirse. Los animales sociales suelen acometerlas cooperativamente, y la cooperación requiere coordinación. Se usan varios mecanismos para lograr la coordinación, entre ellos la comunicación entre individuos y la adopción de formas de organización social que implican jerarquías y división del trabajo. La vida en sociedad está a menudo muy estructurada; en casi todas las actividades influye la interacción con otros miembros de la comunidad.

## EN SÍNTESIS

La abeja de la miel *Apis mellifera* es un insecto social que vive en comunidades muy estructuradas, formadas por castas, con un comportamiento social muy complejo.

El desarrollo de ese comportamiento está regulado por el entorno social y va íntimamente asociado a cambios en la expresión de miles de genes.

En los últimos decenios hemos asistido a un notable progreso en el conocimiento molecular del funcionamiento celular y del desarrollo, pero no del comportamiento social. Solo recientemente se ha despertado el interés en desentrañar las bases moleculares del comportamiento social. Fruto del mismo ha nacido una nueva disciplina, la sociogenómica.

La sociogenómica se ocupa de identificar genes que influyen en el comportamiento social y su regulación, determinar qué función desempeñan en los mecanismos neurales y endocrinos implicados, explorar los efectos del entorno y valerse de los genes en cuestión para estudiar la evolución de la diversidad del comportamiento. La tarea viene facilitada por la secuenciación completa de un número creciente de genomas.

Se ha avanzado, sobre todo, en la identificación de genes que influyen en el comportamiento social y su evolución. Mediante técnicas basadas en la transcriptómica, se miden los cambios de expresión de genes —su transcripción en ARN mensajero (ARNm)— que están correlacionados con cambios en el comportamiento. Pero la cantidad de transcritos no refleja siempre la cantidad de las proteínas que codifican. Además, algunas diferencias en la expresión génica no son una consecuencia, sino una causa del cambio de comportamiento.



La abeja de la miel (género *Apis*) es uno de los organismos que se usan como modelo para el estudio molecular de la vida social. Contamos ya con la secuenciación de su genoma. Las abejas pueden ser solitarias o vivir en grupo. Según el tipo de comunidad se habla de abejas semisociales o eusociales. Las sociedades eusociales, las más estructuradas, se caracterizan por una división reproductiva del trabajo, solapamiento de generaciones y cooperación en el cuidado de la prole.

Se conocen más de 20.000 especies, muchas apenas estudiadas. La abeja de la miel muestra el comportamiento social más complejo (eusociales). La especie mejor investigada ha sido la abeja de la miel occidental (*Apis mellifera*). En sus colonias de abejas se distinguen tres tipos de castas, cada una con una función específica: las reinas, las obreras y los zánganos.

Las reinas, una por colonia, son las únicas hembras fértiles, viven durante un período diez veces mayor que las obreras, de ordinario entre 1 y 2 años, depositan los huevos de los cuales nacerán todas las demás abejas de la colonia (unos 2000 huevos por día) y almacenan el esperma de los zánganos durante años, sin que pierda su viabilidad.

Las obreras, decenas de miles por colonia, son hembras estériles y llevan a cabo, de forma altruista, las tareas requeridas para el desarrollo y crecimiento de la colonia: construir los pa-

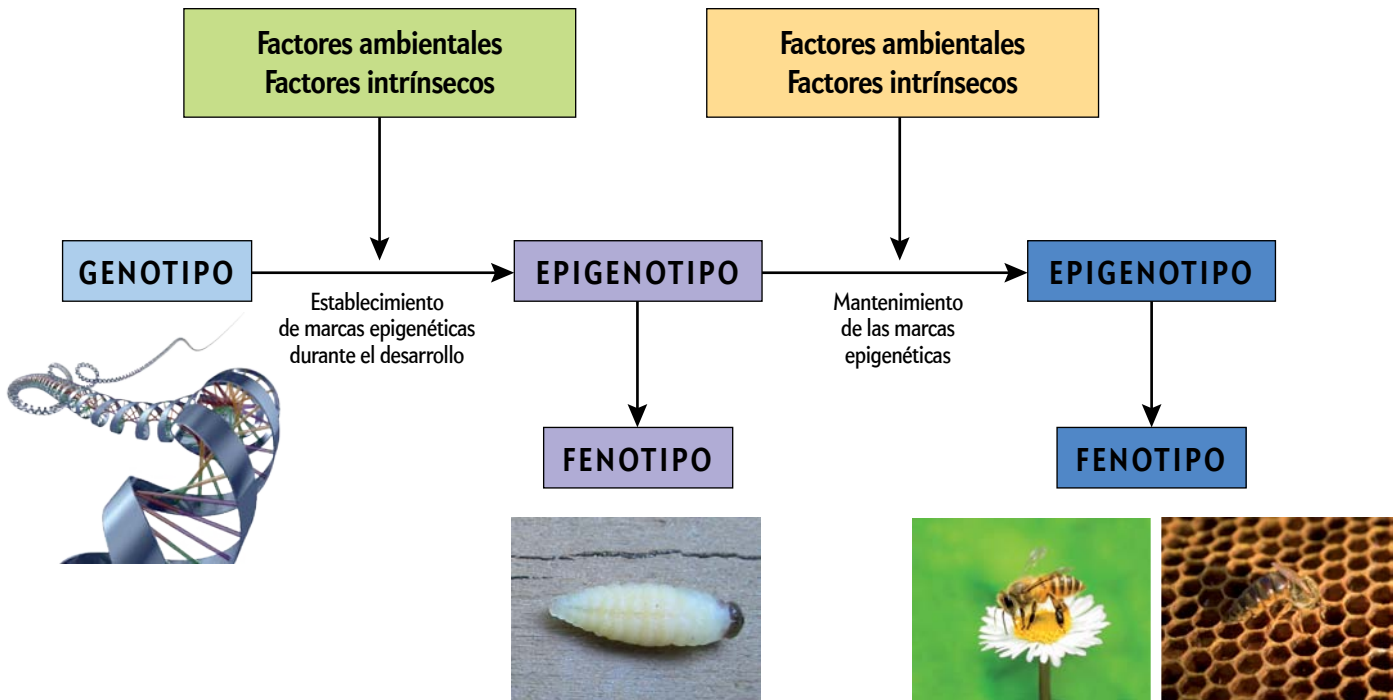
**LAS ABEJAS OBRERAS** de mayor edad defienden la colmena y recolectan polen y néctar en el exterior.

nales, limpiar y mantener la colmena, criar las larvas, montar guardia y recolectar el néctar y el polen. Las obreras tienen habilidades cognitivas muy sofisticadas, a pesar de que su cerebro consta de solo un millón de neuronas, cinco órdenes de magnitud menos que el cerebro humano y solo cuatro veces más que el de *Drosophila*, un organismo de comportamiento mucho más simple. Las obreras aprenden a asociar el color de una flor, la forma y el olor a la ubicación de la comida. Para comunicar el hallazgo del sustento, emplean el «lenguaje de la danza». Las abejas de la miel están capacitadas para aprender conceptos abstractos, como «igual» y «diferente».

Los zánganos, las abejas macho, solo viven durante la estación reproductiva de la colonia, pues su único propósito es fecundar a las reinas. Las diferencias entre castas no se dan solo en el comportamiento, sino también en la morfología y la fisiología; las obreras y los zánganos son por lo general más pequeños que las reinas.

Las abejas de la miel son insectos himenópteros, los cuales se caracterizan por ser haplodiploides: los machos se desarrollan a partir de huevos sin fecundar haploides (con una sola ver-





**COMO RESULTADO DE PROCESOS INTRÍNSECOS** y la influencia del entorno, durante el desarrollo se establecen patrones de metilación y otras modificaciones epigenéticas heredables, dando lugar al epigenotipo que determina los patrones de expresión génica y en consecuencia el fenotipo. Factores ambientales y nutricionales pueden intervenir en el mantenimiento de estos patrones epigenéticos alterando el epigenotipo y por tanto influyendo en el fenotipo.

sión de cada cromosoma), mientras que las hembras nacen de huevos fecundados diploides (con dos versiones de cada cromosoma). Se ha demostrado que el desarrollo sexual está regulado por el gen *csd* (*complementary sex determiner*), que presenta 19 versiones alternativas o alelos. Las hembras tienen dos copias del gen y los machos solo una, pero los mismos alelos se encuentran tanto en hembras como en machos; es decir, no hay alelos ligados al sexo. Si los huevos fecundados tienen dos copias iguales de *csd*, se convertirán en machos diploides estériles; las obreras los eliminarán. Se cree que las asimetrías entre los individuos de una colonia inducidas por la haplodiploidía desempeñan una importante función en la evolución de la eusociabilidad, en su mantenimiento o en ambos.

La diferenciación en reinas y obreras en las abejas de la miel se lleva a cabo a través de una nutrición distinta. Toda larva de menos de dos días es alimentada con jalea real, una sustancia muy nutritiva producida por las glándulas galactógenas de las obreras. Después del segundo día, la larva de las obreras pasa a un sistema progresivo de alimentación que consiste en una mezcla de jalea real con miel y polen. En cambio, la larva real es alimentada con jalea real durante todo el período de desarrollo. Esos patrones alimentarios diferentes determinan la casta de la abeja adulta. Por lo tanto, cualquier larva hembra de menos de dos días de edad puede crecer potencialmente como reina u obrera, y son las mismas obreras adultas quienes tienen el control sobre la determinación de la casta de las hembras. Usan

este control para crear reinas cuando han perdido la que tenían o cuando la actuación de la existente es pobre.

La investigación con micromatrices (*microarrays* en inglés, técnica de análisis de las diferencias en la expresión que permite el estudio simultáneo de miles de genes) revela que existen diferencias importantes en la expresión de muchos genes entre las larvas destinadas a ser abejas reinas, las destinadas a desarrollarse como obreras y las bipotenciales (de menos de dos días). Se ha puesto de manifiesto que las larvas destinadas a obreras presentan una semejanza más estrecha con las larvas bipotenciales que las larvas reales: estas últimas tienen reprimida la expresión de muchos genes respecto a las larvas bipotenciales y a la vez expresan genes específicos, probablemente asociados a la casta de reina y relacionados con el metabolismo, lo cual podría explicar su mayor tasa de crecimiento y su mayor talla.

No solo la determinación de castas viene regulada por programas de expresión génica específicos. También la división de tareas. En el curso de su vida, las obreras cumplen distintas funciones, acordes con la edad, fenómeno que se supone vinculado al desarrollo fisiológico de varias glándulas. Las abejas jóvenes alimentan y cuidan las larvas y la reina; las de mediana edad mantienen la colmena y almacenan la comida; y las de mayor edad defienden la colmena y recolectan polen y néctar en el exterior.

En condiciones normales, una abeja comienza a salir de la colmena a buscar comida hacia los 21 días de edad, una tarea que no abandonará el resto de su vida. Pero las abejas pueden acelerar, retrasar o incluso cambiar su comportamiento según las necesidades de la colonia. Esa plasticidad del comportamiento está controlada en gran medida por feromonas, sustancias químicas secretadas por individuos de una especie que causan alteraciones en la fisiología y en el comportamiento de otros miembros de la misma especie.

La feromona mandibular de la reina (QMP) es la feromona mejor caracterizada en la abeja de la miel; desempeña una

función muy importante en la regulación social, pues evita la reproducción de las obreras inhibiendo el desarrollo de sus ovarios o retrasa la transición de obrera de interior a obrera de exterior. Con la técnica de micromatrices se ha puesto de manifiesto que QMP afecta la expresión de muchos genes en el cerebro de la abeja. La feromona activa genes correlacionados con las tareas en el interior de la colmena y reprime genes correlacionados con las tareas en el exterior. Pero no solo la reina influye en el desarrollo de la conducta de la colonia: las obreras más viejas también pueden regularlo mediante otro tipo de feromonas.

La regulación social implica, pues, cambios en la expresión de genes, especialmente en el cerebro, en respuesta a estímulos comunitarios específicos, que, a su vez, repercuten en el comportamiento. El grupo encabezado por Gene E. Robinson, de la Universidad de Illinois, ha demostrado la estrecha asociación existente entre la expresión génica en el cerebro y la plasticidad del comportamiento. Con la técnica de micromatrices generaron patrones de expresión de ARN mensajero (ARNm) —es decir, midieron la frecuencia con que los genes correspondientes al ARNm se expresan— de 60 abejas que trabajaban cuidando la comida de la colmena (nodrizas) o recolectando comida en el exterior (exploradoras). Y lograron establecer, para 57 de las 60 obreras, qué labor desempeñaban; predijeron el comportamiento individual a partir del patrón de expresión de ARNm. Más concretamente, hallaron diferencias de expresión entre nodrizas y exploradoras en un 40 % de los aproximadamente 5500 genes analizados. Muchos de estos genes presentan una regulación social; así ocurre con el gen *foraging* o el gen *period*, cuyos niveles de ARNm en el cerebro son mayores en las obreras exploradoras que en las nodrizas.

Pero no solo se dan diferencias de expresión cerebral. La hormona juvenil interviene en la función exploradora; sus niveles en sangre en obreras que trabajan en la colmena son menores que en obreras que buscan comida fuera de la colmena. Hay también diferencias de expresión en genes que codifican glándulas exocrinas que producen sustancias empleadas en diferentes tareas, como el mantenimiento de la colmena o la defensa.

En resumen, la determinación de castas y la división del trabajo en la abeja de la miel dependen de programas de expresión génica que cambian a lo largo de su desarrollo: unos genes se activan y otros se inhiben. Ahora bien, ¿de qué depende la expresión de los genes?

La expresión de los genes está regulada, en parte, por su promotor, una región de ADN situada al principio del gen. Esta región contiene sitios a los que se pueden unir factores de transcripción. Cuando un factor de transcripción se une a su secuencia específica de unión, la expresión del gen puede activarse. Mediante análisis informáticos se han encontrado cinco factores de transcripción que intervienen en el comportamiento de la abeja de la miel, toda vez que muestran una correlación estadísticamente significativa con muchos genes regulados socialmente. Estos factores de transcripción son GAGA, Adfl, CFI, Snail y Dri, conocidos por su función en el desarrollo del sistema nervioso, en el aprendizaje olfatorio y en la unión de hormonas en *Drosophila*. Por ejemplo, CFI se une in vitro al promotor de la hormona juvenil. Además, la expresión de CFI se activa en respuesta a la hormona juvenil en la abeja adulta.

La expresión génica no depende solo de los factores de transcripción. Cuando estas proteínas entran en el núcleo para unirse a las regiones promotoras se encuentran con la cromatina, que es un complejo nucleoproteico formado por ADN e

histonas. Los genes se expresan o no según se den ciertas condiciones bioquímicas, como la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas o la forma de la cromatina. Y esto es lo que estudia la epigenética, es decir, la herencia de patrones de expresión de genes que no vienen determinados por la secuencia de pares de bases del ADN.

La metilación del ADN constituye la marca epigenética mejor caracterizada. Consiste en la unión de moléculas de metilo ( $-CH_3$ ) a nucleótidos de ADN. En vertebrados se da sobre todo en las citosinas (C) seguidas por una guanina (G), esto es, en las C de los llamados dinucleótidos CpG. Esta reacción es catalizada por metiltransferasas de ADN. En la mayoría de los casos la adquisición y mantenimiento de la metilación del dinucleótido CpG induce represión génica, aunque hay ejemplos en que la metilación de secuencias específicas permite la expresión de genes vecinos.

Gracias a la secuenciación del genoma de la abeja de la miel y mediante análisis bioinformáticos, moleculares y bioquímicos se ha caracterizado en ese himenóptero un sistema de metilación del ADN completo y funcional, compuesto por metiltransferasas catalíticamente activas que son ortólogos de las metiltransferasas de ADN de los vertebrados —es decir, derivan evolutivamente de antepasados comunes a insectos y mamíferos— y por dos isoformas —variantes generadas por cambios en nucleótidos sueltos— con dominios de unión a citosinas metiladas. El estudio revela que en la abeja la metilación del ADN tiene lugar también en las citosinas situadas en el dinucleótido CpG, igual que ocurre en vertebrados.

Recientemente, se ha demostrado que la inhibición de la metiltransferasa de ADN3 (Dnmt3) en larvas produce un efecto similar a la alimentación con jalea real, de manera que la mayoría de las larvas se desarrollan como reinas. Esto demuestra que la epigenética es el interlocutor del ambiente con la genética y puede explicar la acción del estilo de vida, por ejemplo la nutrición, sobre los genes. Dado el carácter social de la abeja de la miel y el hecho de que su genoma responde dinámicamente a los cambios en el entorno, el profundizar en los mecanismos epigenéticos de este insecto puede ser clave para entender mejor la regulación génica de su comportamiento social. Tras la secuenciación del genoma de la abeja de la miel, el siguiente reto es el estudio epigenético.

---

**Mireia Jordà y Miguel A. Peinado** trabajan en el Instituto de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer (IMPPC), en Barcelona. Su investigación se centra especialmente en los mecanismos genéticos y epigenéticos de la progresión tumoral. Han participado en el consorcio internacional para la secuenciación del genoma de la abeja.

#### PARA SABER MÁS

**Gene expression profiles in the brain predict behavior in individual honey bees.** C.W. Whitfield et al. en *Science*, vol. 302, págs. 296-299, 2003.

**Insights into social insects from the genome of the honeybee *apis mellifera*.** Honeybee Genome Sequencing Consortium en *Nature*, vol. 443, págs. 931-949, 2006.

**Functional cpG methylation system in a social insect.** Y. Wang et al. en *Science*, vol. 314, págs. 645-647, 2006.

**Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation.** R. Kucharski et al. en *Science*, vol. 319, págs. 1827-1830, 2008.



## EFFECTOS DEL AMBIENTE

# Epigenética, temperatura y sexo

Las condiciones térmicas que experimentan algunos animales durante el desarrollo temprano determinan su sexo. El «recuerdo» de la temperatura se transmite por mecanismos epigenéticos

*Francesc Piferrer*

**E**N BIOLOGÍA ES BIEN CONOCIDO QUE EL AMBIENTE MODULA LA expresión del genotipo para dar lugar al fenotipo. Sin embargo, el modo en que el entorno determina un fenotipo tan crucial como el sexual ha sido desde siempre motivo de especulaciones, como la del filósofo Empédocles (483-424 a.C.), quien propuso que el sexo de los recién nacidos venía definido por la temperatura del útero materno. En un estudio publicado en 2011 en *PLoS Genetics*, nuestro grupo ha esclarecido el mecanismo mediante el cual la temperatura influye en la determinación del sexo de un animal.

La definición de este rasgo en los mamíferos se basa en la genética cromosómica. Esto es, el sexo de un individuo depende de sus cromosomas sexuales, que se designan por XX en las hembras y XY en los machos. El desarrollo del feto tiene lugar en el interior de la madre, donde se halla protegido de los cambios ambientales que se producen en el medio externo.

Sin embargo, en otros vertebrados, como los reptiles y los peces, la determinación del sexo puede ser genética o ambiental. En los peces, la genética resulta la más habitual y presenta distintas modalidades: la cromosómica, similar a la de los mamíferos, y la poligénica, en cuyo caso el sexo viene definido por la combinación de factores masculinos y femeninos dispersos en los autosomas (los cromosomas no sexuales).

Por otro lado, en la determinación ambiental, los valores de un factor externo durante el desarrollo temprano definen el sexo de los individuos. El factor más conocido corresponde a la temperatura, que controla el fenotipo sexual de algunos peces y nu-

merosos reptiles, entre ellos ciertos lagartos, muchas tortugas terrestres, las tortugas acuáticas y los cocodrilos.

### EL RECUERDO DE LA TEMPERATURA

En la lubina (*Dicentrarchus labrax*) la determinación del sexo es a la vez poligénica y sensible a la temperatura. En nuestro grupo de investigación nos llamó la atención la enorme influencia de este factor ambiental durante el primer mes de vida del pez. En este período las gónadas de la lubina no solo no llegan a diferenciarse, sino que ni siquiera se han formado en su expresión más rudimentaria. ¿Cómo es posible, entonces, que la temperatura afecte el destino de un órgano que aún no existe? En otras palabras, ¿dónde reside la «memoria» de la temperatura experimentada en las fases críticas, cuando se decide el sexo? La búsqueda de respuesta a estas preguntas nos hizo pensar en la presencia de un mecanismo epigenético.

Existen varios mecanismos epigenéticos bien conocidos. Uno de los más importantes consiste en la metilación del ADN, que tiene lugar cuando un grupo metilo se añade al carbono 5' de una desoxicitidina adyacente a una guanidina (ambas moléculas son nucleósidos, las unidades básicas de los ácidos nucleicos). Cuando la metilación de estos dinucleótidos, denominados CG, se localiza en regiones reguladoras, como los promotores de los genes, suele inhibir la expresión de los genes en cuestión. Las modificaciones del ADN por metilación pueden reproducirse cuando una célula se divide, de forma que las células hijas poseen el mismo patrón de modificaciones que la





**EN LA LUBINA** (*Dicentrarchus labrax*), la determinación del sexo es poligénica pero con influencia de la temperatura durante la fase larvaria. Las superiores a 17 °C tienen un efecto masculinizante. La tortuga escurridiza (*Trachemys scripta*) posee determinación del sexo dependiente de la temperatura. Durante la fase de incubación, los valores alrededor de 26 °C dan lugar a machos; los de 31 °C, a hembras. En ambas especies, las temperaturas masculinizantes inhiben la expresión del gen *cyp19a1*, que codifica la aromatasa, la enzima catalizadora de la síntesis de estrógenos.



célula madre. Este mecanismo se denomina epigenético porque confiere cambios heredables (de una generación celular a la siguiente) en la regulación génica. Pero, a diferencia de las mutaciones, no implican alteraciones en la secuencia nucleotídica del ADN.

Los mecanismos epigenéticos revisten una enorme importancia en la adquisición de la identidad celular, puesto que a partir de un único genoma un individuo puede poseer múltiples tipos celulares, cada uno con un perfil de expresión génica determinado. Tales modificaciones resultan, por tanto, esenciales durante el desarrollo y la organogénesis. Es más, permiten integrar las variaciones en las condiciones ambientales en cambios estables en la expresión génica. En un artículo recién publicado en *Developmental Dynamics* hemos descrito la repercusión de los mecanismos epigenéticos en la determinación del sexo.

En los estudios que hemos realizado con la lubina, hemos encontrado que una temperatura de 21 °C, como la utilizada en numerosos criaderos de esta especie, da lugar a una mayor metilación del ADN del promotor del gen *cyp19a1* en la gónada. Este gen codifica la enzima aromatasa, catalizadora de la síntesis de estrógenos, que resultan imprescindibles para el desarrollo ovárico en todos los vertebrados no mamíferos. Por consiguiente, a una temperatura de 21 °C se originan sobre todo machos.

Se establece así una conexión mecanicista entre una variable ambiental muy importante, como es la temperatura, y la

determinación del sexo, responsable a su vez de la proporción de sexos en la descendencia, uno de los parámetros demográficos más relevantes para las poblaciones. Como retos importantes queda por averiguar si un mecanismo semejante opera también en otras especies, en particular de reptiles, y cómo las especies cuya determinación del sexo depende de la temperatura del medio externo pueden verse afectadas por un ascenso de esta en un contexto de cambio global. En este sentido, cabe mencionar un estudio recién publicado en *PLoS ONE* por Matsumoto y sus colaboradores, de la Universidad de Texas en Austin. El trabajo demuestra que *Trachemys scripta*, una tortuga con determinación del sexo dependiente de la temperatura, posee un mecanismo epigenético similar, lo que confirma nuestras observaciones.

**Francesc Piferrer** es profesor de investigación del departamento de recursos marinos renovables, del Instituto de Ciencias del Mar (CSIC), en Barcelona.

#### PARA SABER MÁS

**Temperature-dependent sex determination in vertebrates.** Nicole Valenzuela y Valentine A. Lance. Smithsonian Books, Washington, 2004.  
**DNA methylation of the gonadal aromatase (*cyp19a*) promoter is involved in temperature-dependent sex ratio shifts in the European sea bass.** Laia Navarro-Martín et al. en *PLoS Genetics*, vol. 7, n.º 12, e1002447, 2011.



## EFFECTOS DEL AMBIENTE

# Origen fetal de las enfermedades

La desnutrición durante el período embrionario aumenta el riesgo de ciertas dolencias en la edad adulta

*Josep C. Jiménez Chillarón*

**A**L FINAL DE LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL, ANTES DE LA liberación definitiva de Holanda, el ejército alemán sometió las áreas del oeste del país a un embargo de víveres y combustible. En consecuencia, la población civil de ciudades tan pobladas como Ámsterdam, Róterdam o La Haya sufrió una hambruna aguda durante un período de unos ocho meses (desde septiembre de 1944 hasta mayo de 1945), conocido como el «Invierno del Hambre». El consumo de calorías cayó más de un 50 por ciento con respecto al habitual, y se estima que más de 19.000 personas fallecieron directa o indirectamente a causa de la escasez de alimentos. Ahora bien, los efectos de la desnutrición se extendieron más allá de aquellos que la padecieron en primera persona. En particular, tuvo consecuencias nefastas para los hijos de las mujeres que se encontraban embarazadas durante ese episodio histórico.

Los bebés expuestos a desnutrición *in utero* en aquel invierno nacieron con un peso inferior (infrapeso) a la media poblacional, de 2,5 kilogramos. Pero lo más sorprendente fue que, cuando este grupo de individuos alcanzó la edad madura (entre los 40 y 50 años), se observó en ellos un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas, como la obesidad o la diabetes. En fecha más reciente, se ha comprobado también que tendieron a sufrir más enfermedades cardiovasculares, esquizofrenia, trastornos afectivos y riesgo de cáncer de mama en mujeres. Así pues, la malnutrición durante períodos críticos del desarrollo puede tener consecuencias permanentes y aumentar el riesgo de dolencias crónicas varias décadas más tarde. (Como curiosidad, la actriz anglo-belga Audrey Hepburn pasó parte de su infancia en la ciudad de Arnhem durante el período de la hambruna. En su biografía se relata que siempre padeció ane-

mia, trastornos respiratorios y, más tarde, depresión. Parte de esos problemas clínicos se atribuyen a la malnutrición que sufrió durante la infancia.)

Los datos de esas observaciones en Holanda se recogen en varios estudios. Por otro lado, en nuestro país, una investigación publicada en 2006 en la *Gaceta Sanitaria* por Laura I. González Zapata, hoy en la Universidad de Antioquia, y sus colaboradores, relaciona la hambruna sufrida durante la Guerra Civil española con un aumento de la mortalidad a causa de problemas cardiovasculares.

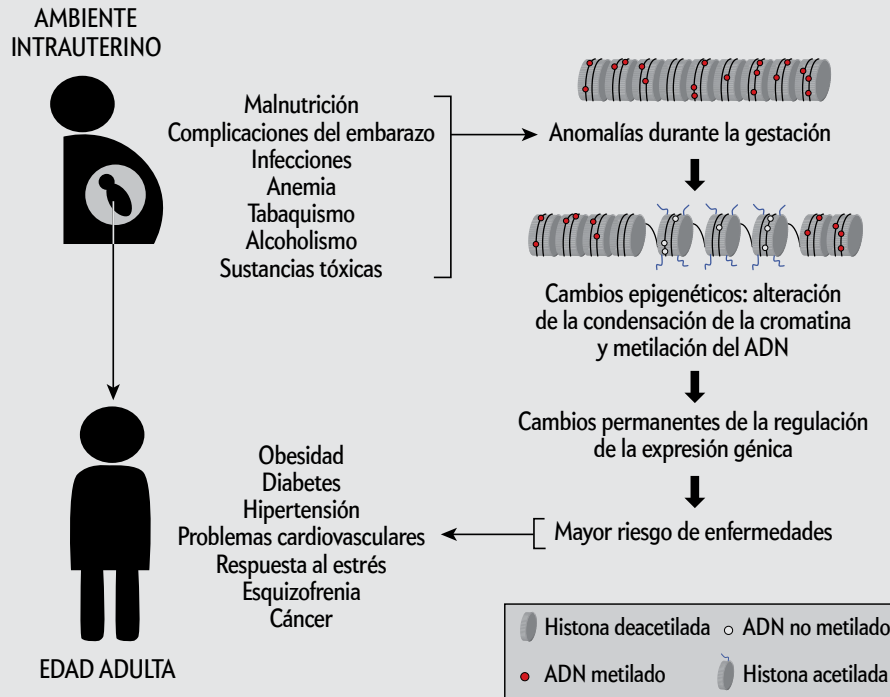
Todas esas pruebas han ayudado a consolidar lo que se conoce como la «hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto». Esta propone que diversos factores ambientales, entre los que destacan la nutrición, el estrés, las infecciones o diversos contaminantes químicos, provocan adaptaciones permanentes en el feto que, a la larga, acaban resultando perjudiciales.

La hipótesis reviste especial interés si se tiene en cuenta que la prevalencia mundial de infrapeso al nacer, según un cálculo publicado por UNICEF en 2006, alcanza el 17 por ciento, el doble que la de los países desarrollados (en España ese valor es del 7,8 por ciento).

### PREVISIONES ERRÓNEAS

¿Por qué los individuos sometidos a malnutrición *in utero* sufren un riesgo mayor de padecer diabetes? Se ha propuesto que ello se debe a un desajuste entre el ambiente nutricional durante el desarrollo y el existente durante la etapa adulta. El concepto de desajuste es fácil de entender por analogía con la previsión del tiempo meteorológico. Imaginemos que queremos pasar un día en la montaña y la previsión meteorológica anuncia un día so-

Si la mujer sufre anomalías graves durante la gestación, el ADN del feto experimenta una serie de modificaciones epigenéticas. Las alteraciones afectan a la expresión de los genes y permanecen hasta la edad adulta, momento en que favorecerán la aparición de ciertas enfermedades.



leado y caluroso. Por consiguiente, nos equipamos con ropa ligera, crema solar, etcétera. En cambio, al llegar a la cima de la montaña nos encontramos con un día lluvioso y frío. Este error en la previsión del tiempo, de consecuencias nefastas, ha provocado un desajuste entre la meteorología real y nuestro equipo de montaña.

De igual modo, un feto (humano, o de cualquier otro mamífero) no se halla totalmente aislado del medio externo. A través de la placenta comprueba de forma continua las condiciones ambientales existentes para adaptarlas a su metabolismo y maximizar su supervivencia al nacer. De este modo, cuando se somete un feto a malnutrición, este reprograma su metabolismo con dos objetivos: primero, para sobrevivir de forma inmediata a la escasez de nutrientes; y segundo, para tener una mejor adaptación al medio en el que vivirá como adulto y aumentar así la supervivencia.

Cuando el individuo con infrapeso nace en una sociedad como la nuestra, donde la disponibilidad de calorías resulta ilimitada, se produce un desajuste entre los ambientes intrauterino y extrauterino. En particular, los bebés que nacen con infrapeso son muy eficientes almacenando energía en el tejido adiposo, probablemente como estrategia de supervivencia en períodos de carestía. El resultado es un incremento de la masa grasa y, en consecuencia, de aquellas enfermedades asociadas a la obesidad, como la diabetes y los problemas cardiovasculares.

¿Cómo se traduce este desajuste a escala molecular? A lo largo de los últimos cinco años se ha propuesto que los mecanismos epigenéticos pueden explicar, en parte, la regulación a muy largo plazo de genes específicos. La epigenética analiza los

cambios en la expresión de los genes, mediante la metilación de ADN y reestructuración de la cromatina, que no alteran la secuencia de ADN. Dos aspectos hacen que las modificaciones epigenéticas sean particularmente relevantes en el contexto de la hipótesis del origen fetal: en primer lugar, se producen sobre todo durante el desarrollo embrionario. En segundo lugar, una vez establecidas, resultan muy estables y suelen mantenerse a lo largo de la vida de un individuo. Ello explicaría por qué un acontecimiento sucedido en la etapa fetal presenta manifestaciones fisiológicas durante la etapa adulta.

En resumen, la hipótesis del origen fetal de las enfermedades constituye un cambio de paradigma en la manera de entender (y tratar) algunas dolencias, ya que propone que los trastornos crónicos, tradicionalmente asociados a la edad avanzada, pueden tener su origen en la edad pediátrica. Dice el refranero popular que «bien está lo que bien acaba». Pero la hipótesis en cuestión demuestra que, por lo que respecta a la salud, «bien está lo que bien empieza».

**Josep C. Jiménez Chillarón** es investigador de la Fundación para la Investigación San Juan de Dios, del Hospital Infantil San Juan de Dios, en Barcelona.

PARA SABER MÁS

**Intergenerational transmission of glucose intolerance and obesity by in utero undernutrition in mice.** Josep C. Jiménez Chillarón et al. en *Diabetes*, vol. 58, n.º 2, págs. 460-468, 2009.

**Origins: How the nine months before birth shape the rest of our lives.** Annie Murphy Paul. Free Press, 2010.





## EFFECTOS DEL AMBIENTE

# Entre la herencia y la experiencia

Genética o ambiente, ¿qué influye más? Según las nuevas investigaciones, ni una ni otro, pues, en verdad, estos supuestos antagonistas colaboran estrechamente. La epigenética ayuda a entender por qué

*Christian Wolf*

**L**OS GEMELOS UNIVITELINOS SE PARECEN COMO UN HUEVO a otro huevo, al menos por fuera. Sin embargo, los que conocen de cerca a estas parejas perciben poco a poco las diferencias, no solo de aspecto, sino también de comportamiento. Puede ocurrir incluso que un gemelo sufra una enfermedad hereditaria y el otro no. ¿Cómo se explica esto? A fin de cuentas, los dos poseen un genoma totalmente idéntico.

En los últimos años, se ha descubierto que los genes no tienen en absoluto la última palabra. La joven disciplina de la epigenética (del griego *epi* = encima) explica cómo la vida va dejando huellas en la herencia y determina, con ello, características diferentes de cada persona, aunque la información genética sea la misma.

Los genetistas investigan la molécula de la herencia, el ADN, que se encuentra en los cromosomas del núcleo celular. En cambio, los epigenetistas se concentran en el modo de regulación de

los 20.000 a 30.000 genes humanos y se preguntan, por ejemplo, por qué un determinado factor hereditario aparece, mientras otro desaparece. La disciplina podría revolucionar nuestra concepción sobre la interacción entre genes y ambiente, ya que los dos supuestos oponentes trabajan, en la realidad, mano a mano.

«El ADN es como una cinta de sonido, que almacena información; sin un aparato reproductor, la cinta de sonido no sirve para nada», explica Bryan Turner, médico de la Universidad de Birmingham. «La epigenética se ocupa del aparato de música.» Explora las propiedades celulares que no están inmediatamente contenidas en la secuencia del ADN, es decir, en la sucesión de los elementos génicos, pero que se transmiten a las células hijas. Aparte de la información hereditaria, ciertos mecanismos moleculares establecen qué datos genéticos salen a la luz y qué otros permanecen ocultos.

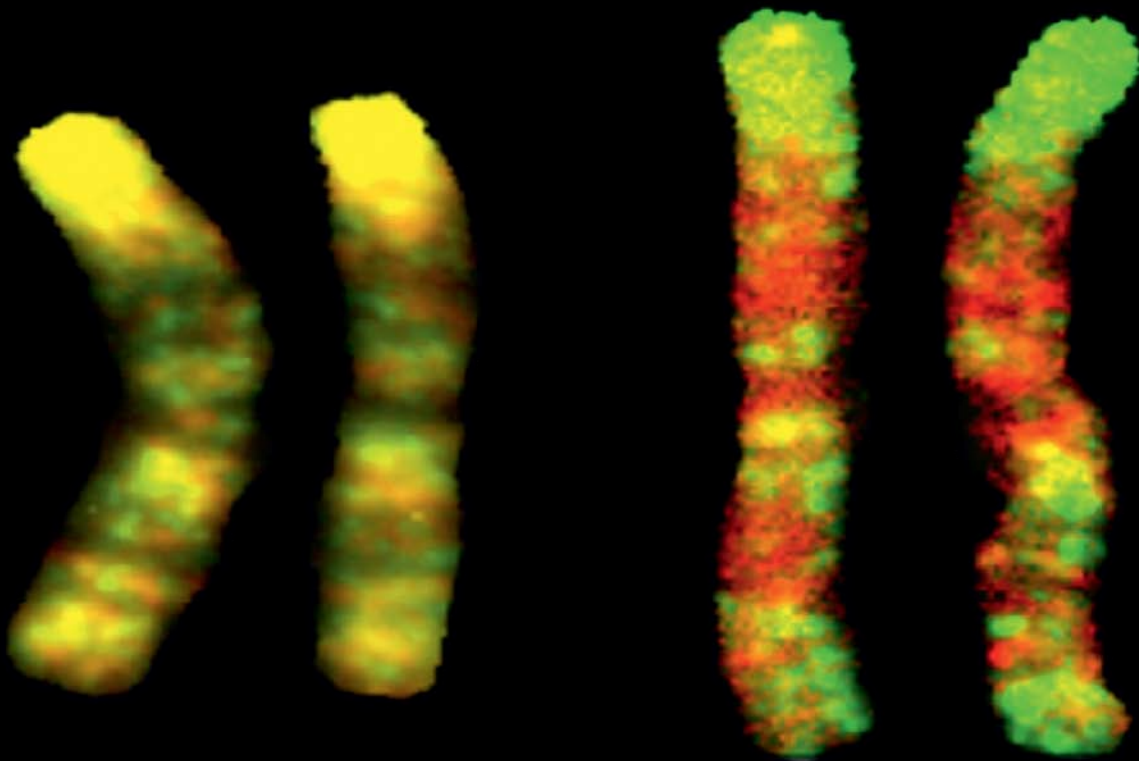
Los grupos metilo, que se adhieren a determinados sectores del ADN y que luego se vuelven a desprender, desempeñan una

### EN SÍNTESIS

**Los genes por sí solos** no determinan el destino humano. Lo importante, más bien, es cuáles y cuándo son leídos.

**Los mecanismos epigenéticos**, como la metilación del ADN, controlan la lectura de los genes. Los factores ambientales modulan aquellos que se transmiten a la descendencia.

**La epigenética también** interviene de forma decisiva en la aparición de trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia.



importante misión. Cuando dichas moléculas se asientan en un gen, este queda desactivado. «Las proteínas necesarias para la transcripción de la información genética al ARN, los factores de transcripción, ya no se pueden unir al ADN», aclara la bióloga molecular Ingrid Grummt, del Centro alemán de Investigación sobre el Cáncer de Heidelberg. De manera análoga, las histonas actúan como medio de empaquetamiento del ADN. Las hebras genéticas se enrollan en estas proteínas que, cual collar de perlas, encuentran su lugar en el núcleo celular. Los genes de dichas regiones, muy densos, también permanecen silenciosos. En cambio, los grupos acetilo unidos a las histonas aflojan el empaquetamiento y facilitan la lectura del ADN.

#### MISMO CÓDIGO, DIFERENTE LECTURA

En 2005, equipados con estos conocimientos, Manel Esteller, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid, y sus colegas examinaron a 80 gemelos univitelinos de entre 3 y 74 años. A través de entrevistas, los investigadores preguntaron por las costumbres de sus probandos: ¿Cómo se alimentaban? ¿Practicaban algún deporte? ¿Fumaban o bebían de forma regular? Luego, determinaron el grado de metilación y acetilación de los genes de los participantes en los estudios.

El resultado les sorprendió. Así como las parejas de gemelos más jóvenes seguían asemejándose en sus actividades génicas,

**VIDAS PARALELAS:** Con el envejecimiento se modifica la actividad génica de la dotación hereditaria de los gemelos univitelinos. El patrón de metilación del cromosoma 1 es prácticamente idéntico a los 3 años (*izquierda*). Sin embargo, el de una pareja de 50 años presenta claras diferencias (*derecha*).

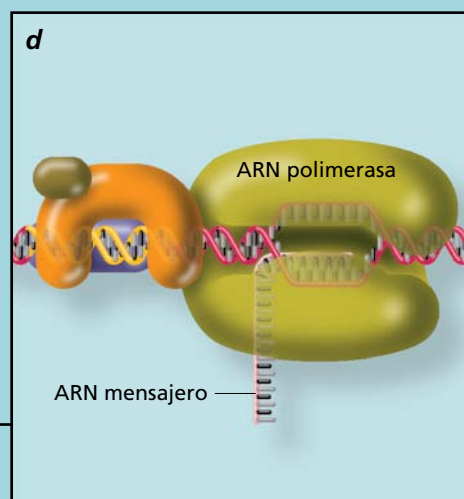
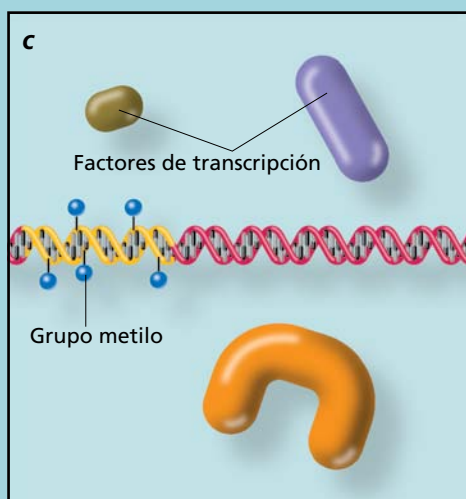
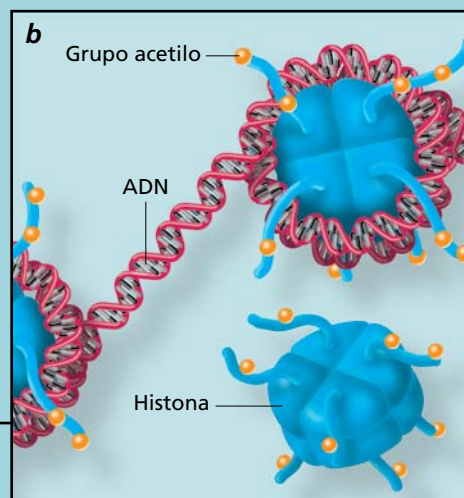
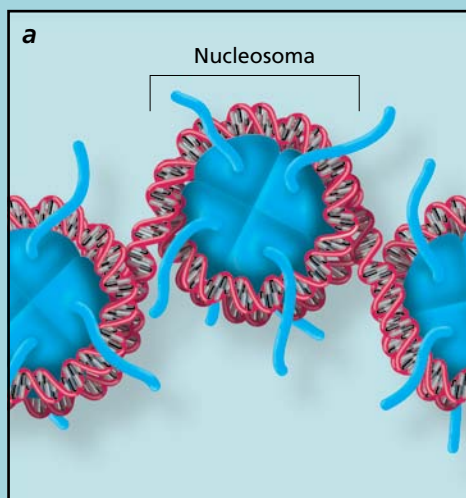
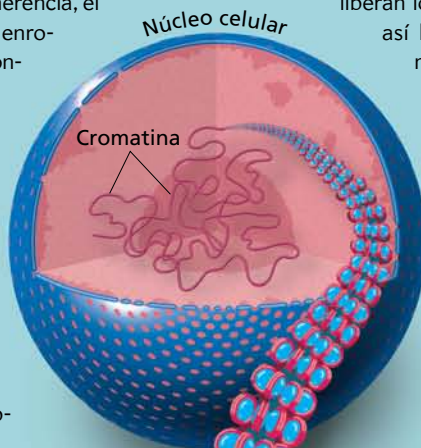
las de mayor edad se diferenciaban. Al parecer, con el envejecimiento, los gemelos univitelinos se van distanciando desde el punto de vista epigenético. ¿Cuál es la causa de las diferencias? Según Esteller y sus colaboradores, no cabe descartar modificaciones casuales en el patrón de actividad que, en el transcurso de la vida, se sumarían a modo de «deriva epigenética». No obstante, los factores externos ambientales podrían ejercer una influencia mayor, pues las parejas de gemelos, que pasaron separadas más tiempo, mostraron las mayores diferencias epigenéticas.

En realidad, las influencias ambientales podrían activar o desactivar los genes. Un ejemplo del reino animal es el publicado en 2004 por el psiquiatra Michael Meaney, de la Universidad McGill de Montreal: si se alejaba a las ratas jóvenes de su madre para el acicalamiento y limpieza —es decir, si esta les prestaba menos atención—, cuando crecían reaccionaban con mayor sensibilidad al estrés. Como revelan los análisis bioquímicos, el vínculo entre la madre y la cría influye en el ADN de esta última, sin causar mutaciones. Las crías de rata estresadas

# Epigenética de la transcripción

El núcleo celular contiene en sus cromosomas la información hereditaria de la célula. La molécula de la herencia, el ácido desoxirribonucleico (ADN), necesita enrollarse a modo de cordón de perlas para encontrar acomodo. (Si se estirara todo el ADN de una célula humana, mediría casi dos metros.) Cada «perla», o nucleosoma, se compone del filamento de ADN, envuelto en un complejo proteínico de ocho histonas (a). La «cadena de perlas» se comprime, a su vez, dentro de las fibras de cromatina. No es posible leer el ADN dentro de este envoltorio tan compacto; los genes que ahí se encuentran permanecen inactivos. Los residuos químicos que cuelgan de las histo-

nas, como los grupos acetilo, aflojan las fibras de cromatina y liberan los genes (b). Sin embargo, incluso un gen así liberado puede bloquearse. Los grupos metilo pueden adherirse de forma directa al ADN, impidiendo con ello la abertura enzimática de la doble hebra del ADN (c). En cambio, los factores de transcripción fomentan la lectura del gen, es decir, su transcripción. Así, la enzima ARN-polimerasa transcribe la información del ADN hacia otro ácido nucleico, el ARN mensajero (d). Este sale del núcleo celular y actúa como plantilla para las enzimas y otras proteínas que se sintetizan en la fábrica de proteínas de la célula.





presentaban más grupos metilo en el gen del receptor de glucocorticoides del hipocampo, que suprimían la actividad del gen. El citado receptor se une, a su vez, a hormonas del estrés, como el cortisol, y amortigua, con ello, las reacciones de estrés. En otras palabras, una infancia infeliz deja fuera de combate a las ratas frente al estrés a través de un mecanismo epigenético [véase «Herencia y psicología», por Joachim Bauer; MENTE Y CEREBRO, n.º 29].

¿Dejan una huella similar las experiencias humanas negativas? Para resolver esta cuestión, el grupo de Meaney recurrió a probandos excepcionales: los cadáveres de víctimas de suicidio. Examinaron el gen *NR3C1*, que codifica el receptor de los glucocorticoides, en el hipocampo de 12 adultos que habían sido objeto de abusos sexuales o de malos tratos en la infancia.

La sospecha se confirmó. El tejido de las víctimas traumatizadas contenía menos ARN mensajero (transcritos del gen) que el de los testigos, probandos que se habían suicidado pero que no habían sufrido tal martirio en la infancia. Los estudios posteriores revelaron que este bloqueo génico también puede deberse a los grupos metilo adheridos.

#### «HERENCIA BLANDA»

Las experiencias sociales, ¿se pueden «heredar» también de una generación a otra a través de modificaciones epigenéticas? Los genetistas Anthony Isles y Lawrence Wilkinson, de la Universidad de Cardiff, investigaron esta cuestión en 2008 en un estudio de revisión. Concluyeron que la atención de las ratas madre no solo modificaba la resistencia al estrés de las crías, sino que los cuidados, como tales, se transmitían a la descendencia.

Así, el cerebro de las crías de rata que fueron acariciadas por la madre producían mayor número de receptores de estrógenos en el hipotálamo, una región cerebral que también influye en los cuidados. No se puede hablar estrictamente de herencia, pues las madres solo transmiten su comportamiento a la generación siguiente. «Las modificaciones en el plano molecular probablemente no resultan hereditarias», sospechan Isles y Wilkinson. «El comportamiento de la madre facilita, más bien, cambios moleculares decisivos que llegan hasta la edad adulta y se reflejan en algunas funciones cerebrales.» De cualquier manera, se trataría de una «forma blanda» de herencia.

El genetista Claus Bartram, del Instituto de Genética Humana de Heidelberg, tiene una visión parecida: «Las marcas epigenéticas, como las de las histonas, se preservan incluso durante la división celular y se transmiten de una célula madre a sus hijas. Aún desconocemos si estas informaciones se pueden transmitir, a través de las células germinales, a la siguiente generación».

Sin embargo, la investigación aporta algunos casos en los que, al parecer, los progenitores transmitieron sus experiencias a la descendencia ya antes



**BUENAS EXPERIENCIAS:** Los ratones que han disfrutado del cobijo de la madre durante su infancia son más resistentes al estrés a lo largo de su vida.

del nacimiento. El equipo de Larry Feig, de la Universidad Tufts de Boston, logró en 2009 activar la memoria de unos ratones al enviarlos a una especie de parque de atracciones. Allí había todo aquello por lo que puede suspirar un roedor: juguetes, pistas para correr, otros compañeros de juego. Las mediciones electrofisiológicas del hipocampo revelaron que el entorno estimulante reforzaba la potenciación a largo plazo: este mecanismo facilita la transmisión de la señal entre las sinapsis, hecho fundamental para el aprendizaje. El efecto estimulante se mantuvo unos dos meses, luego se extinguió de manera paulatina.

La verdadera sorpresa ocurrió cuando los roedores trajeron crías al mundo. A pesar de que la descendencia pasaba los primeros días de vida en un entorno totalmente habitual, la potenciación a largo plazo también había mejorado. Al parecer, los padres habían transmitido sus buenas experiencias de la infancia a la descendencia, ya en el vientre materno. De hecho, incluso las crías que fueron cobijadas por madres adoptivas, que no habían disfrutado de un entorno estimulante, mostraron el mismo resultado: los pequeños múridos disponían de una capacidad sobresaliente de recuerdo.

Ello apunta a que se podrían heredar las cualidades adquiridas, como propuso en su tiempo Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829). Hace mucho tiempo que los biólogos modernos rechazaron esa idea. Sin embargo, a diferencia de lo que pudo imaginar Lamarck, parece que determinadas marcas genéticas se conservan durante el desarrollo embrionario y se transmiten a la descendencia.

#### ACONTECIMIENTO DECISIVO

Los mecanismos epigenéticos actúan, al parecer, en el mismo momento del parto. El grupo encabezado por Mikael Norman, del Instituto Karolinska de Estocolmo, observó una tasa de metilación más alta en los leucocitos de 16 niños que nacieron por cesárea que de los 21 que lo hicieron por la vía natural. Al cabo de unos días, el patrón de metilación de los niños nacidos por cesárea retornó al intervalo normal.

Fuente: «Epigenetic modulation at birth: Altered DNA-methylation in white blood cells after caesarean section», por T. Schlinzig et al. en *Acta Paediatrica*, vol. 98, n.º 7, págs. 1096-1099, 2009.

#### EL PODER DE LA IMPREGNACIÓN PARENTAL

La interacción entre genética y ambiente en el origen de los trastornos psíquicos se puede inferir comparando a parejas uni y bivitelinas de gemelos. Si un gemelo univitelino sufre un trastorno bipolar, en el que los estados maníacos alternan con los de-



### ¿IGUALES?

Los gemelos univitelinos son casi idénticos en su aspecto. Mas, las diferencias en las actividades génicas reflejan su disparidad psíquica.

presivos, el riesgo de la enfermedad para el otro gemelo es mayor que el de las parejas bivitelinas. En la esquizofrenia, caracterizada por ideas delirantes y trastornos de la percepción, sucede algo parecido: si un gemelo bivitelino con una pareja esquizofrénica tiene solo una probabilidad de enfermar del 10 por ciento, el riesgo para el univitelino se eleva hasta el 50 por ciento. El ambiente, con su influencia, pone también de manifiesto por qué no siempre un miembro de una pareja, con la misma dotación genética, enferma si el otro se encuentra afectado.

Uno de los elementos más importantes, en este sentido, es que la mutación causante de la enfermedad se herede del padre o de la madre, ya que una de las dos copias del gen, heredada de los progenitores, podría estar «inactivada» por metilación del ADN. Esta «impregnación genómica» de las células germinales contribuye, al parecer, a que en una época posterior se manifiesten, o no, trastornos psíquicos hereditarios como la esquizofrenia o el autismo.

¿Puede acaso, en última instancia, el grado de metilación del ADN influir en que una persona sufra esquizofrenia? Arturas Petronis trató de responder a la pregunta ya en 2003. Este psiquiatra de la Universidad de Toronto tomó, junto con sus colaboradores, muestras de ADN a dos parejas de gemelos univitelinos: una de las parejas se caracterizaba por la esquizofrenia de los dos gemelos, mientras que en la otra solo uno manifestaba síntomas. Los investigadores estudiaron el gen *DRD2*, que codifica el receptor  $D_2$  de la dopamina. Se sospecha que una de

### LOS FÁRMACOS MODIFICAN EL ADN

Los trastornos bipolares se pueden tratar con medicamentos como el valproato, que actúan sobre la metilación del ADN. Este dato también supone un argumento a favor de que los elementos epigenéticos modifican los trastornos psíquicos.

las causas de la esquizofrenia es un incremento en el número de tales receptores.

El resultado es que los gemelos con «desigualdad» psíquica mostraban mayores diferencias epigenéticas. En cambio, los probandos enfermos tenían un grado bajo de metilación del

gen *DRD2* similar. El gemelo esquizofrénico de la pareja desigual que padecía la enfermedad se hallaba epigenéticamente más próximo a la pareja «igual» que a su propio hermano. El probando sano, por el contrario, presentaba un gen especialmente metilado. De esta manera, se producía una lectura menos frecuente y se formaban, en consecuencia, menos receptores dopamínicos.

La epigenética ayuda, por esta vía, a comprender también los trastornos psíquicos y a saber por qué las personas se desarrollan de manera desigual, a pesar de contar con idéntica dotación hereditaria. No todo depende de lo que está escrito en el libro de la vida de una persona, sino también de cuándo y cómo es leído ese libro en el curso de los años.

*Christian Wolf* es doctor en filosofía y periodista científico.

### EN NUESTRO ARCHIVO

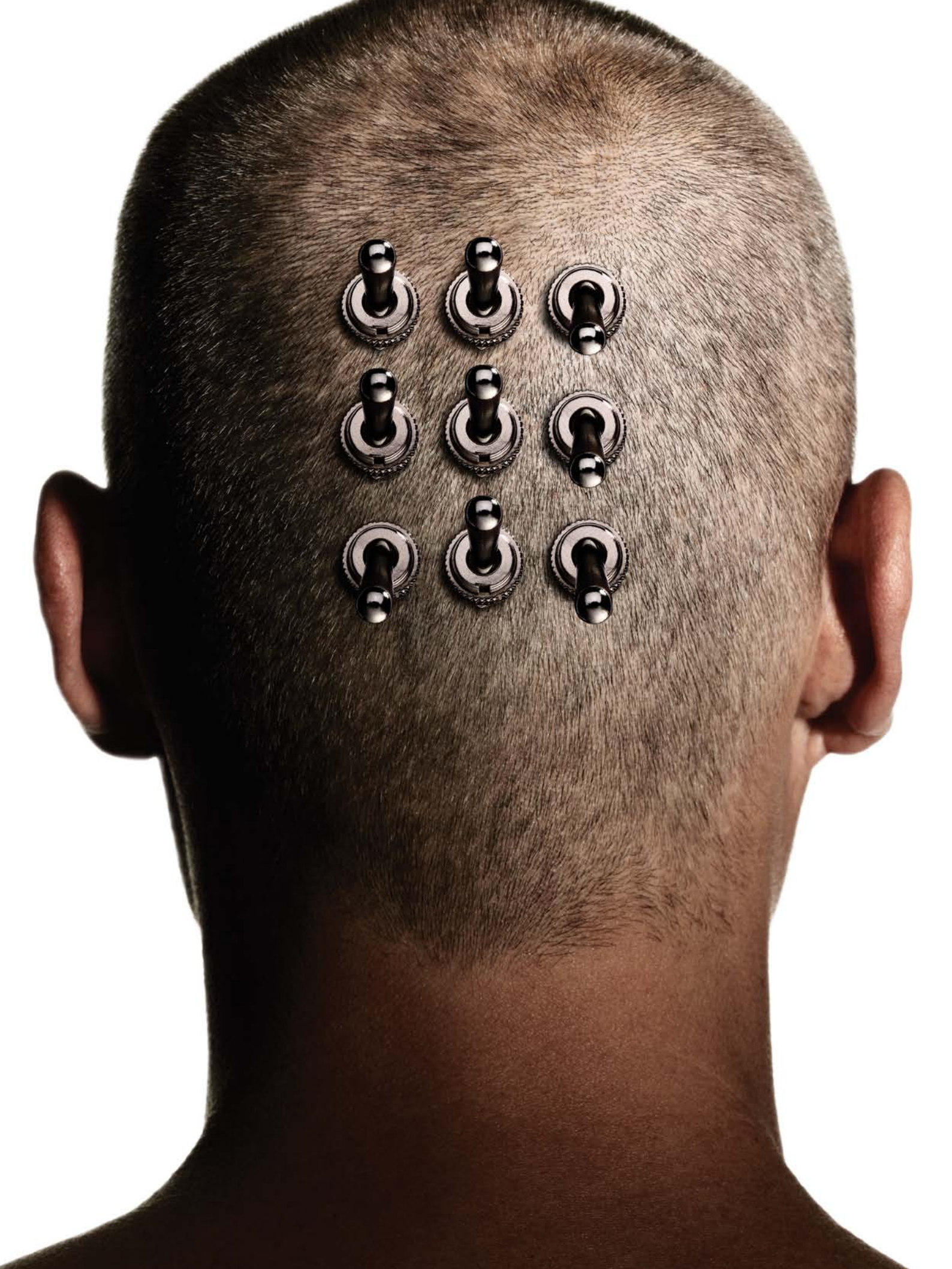
El nacimiento de la epigenética. W. W. Gibbs en *IyC*, abril de 2004.



# EPIGENOMA Y MENTE









EPIGENOMA Y MENTE

# Interruptores ocultos en la mente

Mediante cambios epigenéticos que activan o desactivan genes, la experiencia puede influir en las enfermedades mentales

*Eric J. Nestler*

**M**ATT ES PROFESOR DE HISTORIA. SU HERMANO GEMELO, GREG, ES drogadicto. (Los nombres se han cambiado para proteger el anonimato.) Durante los años de juventud, transcurridos en Boston, ambos pasaron con éxito los ciclos de educación media: eran buenos estudiantes y deportistas, y se llevaban bien con sus compañeros. Como muchos jóvenes, de vez en cuando los hermanos tomaban cerveza o fumaban cigarrillos a escondidas. También experimentaron con la marihuana. Más tarde, en la universidad, probaron la cocaína. A Greg, la experiencia le desbarató la vida.

Al principio llevaba una vida normal. Asistía a clase y mantenía el contacto con sus amigos. Pero la droga se convirtió pronto en algo de suma importancia. Greg abandonó la escuela y aceptó varios puestos de trabajo precarios. Raras veces mantenía un empleo durante más de uno o dos meses, ya que lo despedían por faltar al trabajo o discutir con los clientes y compañeros. Su comportamiento se hizo cada vez más imprevisible, a veces violento, y fue detenido varias veces por robar para costearse la droga. Fracasó en los múltiples intentos de rehabilitarse y, a los 33 años de edad, cuando un juez le mandó a un centro psiquiátrico para que fuera evaluado, era ya indigente y vivía en la calle. Había sido repudiado por su familia y era prisionero de su adicción.

¿Qué hizo a Greg tan susceptible a la cocaína, hasta el punto de que destruyera su vida? ¿Y cómo fue que su hermano gemelo, con quien comparte los mismos genes, se librara de tal destino? ¿Por qué la exposición a una droga significa para algunos una vida entera de adicción, mientras otros superan sus imprudencias juveniles y siguen adelante llevando una vida productiva?

Esas preguntas no son nuevas, pero al fijarse en hallazgos de otras disciplinas, los neurocientíficos han comenzado a adoptar un nuevo enfoque para intentar resolverlas. Durante el último decenio, los biólogos que estudian el desarrollo embrionario y el cáncer han descrito numerosos mecanismos moleculares en los que el ambiente determina el comportamiento de los genes sin cambiar la información que contienen. En vez de mutar genes, estas modificaciones epigenéticas los marcan de tal manera que alteran su actividad, en algunos casos, durante toda la vida.

Mi laboratorio y otros estamos descubriendo ahora indicios de que los cambios epigenéticos causados por el consumo de drogas o el estrés crónico pueden modificar la forma en que el cerebro responde a la experiencia. Esos cambios hacen que un individuo reaccione con resiliencia o sucumba a la adicción, la depresión u otros trastornos psiquiátricos. Aunque todavía estamos empezando a comprender esa interacción entre genes y ambiente, esperamos que los resultados nos permitan mejorar los tratamientos de estas dolencias devastadoras. Incluso tal vez nos ofrezcan una nueva perspectiva sobre los mecanismos de herencia de las enfermedades mentales.

### MÁS ALLÁ DE LOS GENES

Nuestros esfuerzos por desentrañar el modo en que los factores epigenéticos influyen en las enfermedades mentales están contribuyendo a resolver enigmas, planteados desde hace decenios, sobre el origen genético de la adicción, la depresión, el autismo, la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos. Como la mayoría de las enfermedades, las dolencias neurológicas pueden heredarse: alrededor de la mitad del riesgo de adicción o depresión es genético, proporción superior al riesgo de padecer hipertensión arterial o numerosos tipos de cáncer. Pero los genes no lo son todo. Tal como vimos en el caso de Greg y Matt, incluso poseer genes idénticos no garantiza que dos individuos

contraigan la misma enfermedad. Por el contrario, lo que desencadena trastornos psiquiátricos en personas con una predisposición genética concreta son los estímulos ambientales, como la exposición a drogas o al estrés, e incluso ciertos eventos moleculares que se producen al azar durante el desarrollo. No existen dos personas que presenten las mismas experiencias o trayectoria de desarrollo.

Por tanto, deberíamos formularnos la siguiente pregunta: ¿Qué mecanismos determinan que esos estímulos desencadenen una enfermedad mental? La respuesta resulta obvia a cierto nivel: la herencia y el ambiente convergen para dar forma a las células del cerebro. Las neuronas procesan todo lo que experimentamos (ya sea ver una película, recibir un abrazo, esnifar cocaína o preguntarnos qué hay para cenar) y comparten información unas con otras al liberar y reconocer ciertas sustancias, los neurotransmisores. Estos estimulan o inhiben distintas neuronas, a la vez que activan o desactivan una serie de genes. Conocer los genes que se ven influidos por un determinado neurotransmisor nos ayudará a establecer el modo en que una neurona responderá ante una experiencia y, en última instancia, moldeará la conducta de un individuo.

Muchos de esos efectos son de duración breve. Por ejemplo, la exposición a la cocaína activa el centro cerebral de la recompensa, lo que produce un estado de euforia transitoria. Este sentimiento se desvanece pronto y el sistema se restablece. La forma en que las drogas, el estrés u otras experiencias engendran efectos a largo plazo y hacen que un individuo sucumba a la depresión o a la adicción representa todavía un enigma. Muchos neurocientíficos piensan que justo en este punto interviene la epigenética.

### MARCAS EN LOS GENES

Para entender mejor la influencia de la epigenética, resulta útil conocer algunos aspectos sobre la regulación de la actividad génica. Un gen, en términos simplificados, corresponde a un fragmento de ADN que especifica la configuración de una proteína. Las proteínas ejecutan la mayoría de los procesos celulares y, por tanto, controlan el comportamiento de la célula. El ADN no se distribuye al azar dentro del núcleo celular, sino que, como un hilo alrededor de un huso, se enrolla alrededor de grupos de proteínas, las histonas, y se empaqueta después para formar los cromosomas. La combinación de proteína y ADN en los cromosomas se conoce como cromatina.

Aparte de mantener ordenado el núcleo, el empaquetamiento del ADN cumple otras funciones. Una de ellas consiste en ayudar a regular la conducta de los genes que contiene. Una configuración apretada tiende a mantener los genes en estado inactivo, ya que impide el acceso de la maquinaria que los pone en marcha. En una neurona, por ejemplo, los genes que codifican las enzimas hepáticas se hallan ocultas en regiones cromosómicas densamente empaquetadas. No obstante, cuando se requiere un gen, la región de ADN en la que este reside se desplie-

### EN SÍNTESIS

**Nuevos hallazgos** indican que las experiencias contribuyen a la enfermedad mental mediante la adición o eliminación de señales epigenéticas en los cromosomas.

**Los estudios con ratones** demuestran el papel de las modificaciones epigenéticas de larga duración en los trastornos como la adicción y la depresión.

**Los cambios epigenéticos** pueden afectar también la conducta materna: las crías reproducen el comportamiento de la madre, aunque los cambios no se transmiten por línea germinal.

**Aunque queda** mucho camino por recorrer, se espera que los nuevos descubrimientos ayuden a mejorar el tratamiento de las enfermedades mentales.



ga ligeramente, con lo que el gen se vuelve accesible a la maquinaria celular que transcribe el ADN en una cadena de ARN. En muchos casos, este ARN servirá de plantilla para producir la proteína codificada. La estimulación de una neurona induce así a la célula a transcribir genes que codifican ciertos neurotransmisores y, en consecuencia, aumenta la síntesis de esas moléculas mensajeras.

Las señales epigenéticas determinan que un segmento de cromatina se halle distendido (preparado para la activación) o condensado (apagado de forma temporal o permanente). Se trata de marcadores químicos que se unen a las histonas o al mismo ADN. Las señales adoptan distintas formas y juntas crean una especie de código que indica cuán densamente empaquetada debe estar la cromatina y si los genes subyacentes deben transcribirse o no.

Las modificaciones epigenéticas son realizadas por diversas enzimas, algunas de las cuales añaden marcadores y otras los eliminan. C. David Allis, de la Universidad de Rockefeller, las ha denominado «escritoras» y «borradoras» del código genético. La enzima histona acetiltransferasa, que incorpora un grupo acetilo a una histona, es escritora; la histona desacetilasa, que elimina esta señal, borradora. Las señales atraen entonces a otras proteínas que actúan como «lectoras». Las lectoras se unen a determinados marcadores epigenéticos y aflojan o condensan la cromatina que las rodea mediante la movilización de otras proteínas reguladoras que estimulan o inhiben la transcripción de los genes subyacentes. Así, las histonas que se hallan muy acetiladas atraen a lectoras que tienden a abrir la cromatina y a otras proteínas que promueven la activación génica. Por el contrario, las histonas con numerosos grupos metilo atraen a lectoras que inhiben o promueven la transcripción, según la localización exacta de las señales metilo.

El ambiente puede influir en la actividad génica mediante la regulación de la conducta de las escritoras y borradoras epigenéticas, que a su vez determina la marcación y reestructuración de la cromatina. A veces los marcadores persisten poco tiempo, lo que permite a una neurona responder con rapidez a la estimulación intensa al producir una onda sostenida de liberación de neurotransmisor. Pero a menudo los marcadores permanecen activos durante meses o años, incluso a lo largo de toda la vida del organismo. En la memoria, refuerzan o debilitan las conexiones neurales implicadas en el establecimiento de los recuerdos.

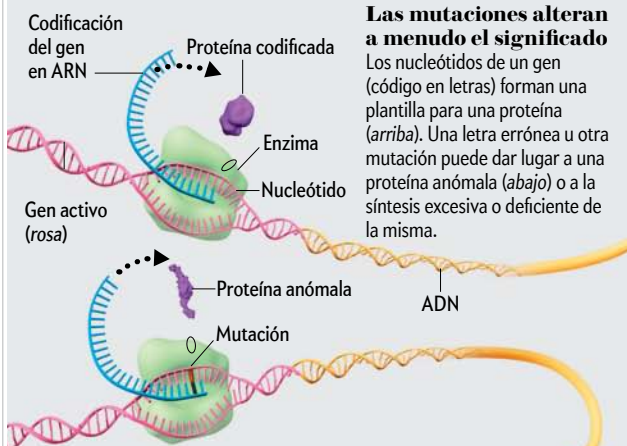
La adición y eliminación de grupos metilo y acetilo (y otras señales) ayudan, pues, al cerebro a responder y adaptarse a retos ambientales y a la experiencia. Sin embargo, mi laboratorio y otros estamos comprobando, en estudios con animales, que estos procesos epigenéticos beneficiosos fallan en los trastornos de adicción o depresión. En tales situaciones, una configuración alterada de las señales activa ansias compulsivas, induce sentimientos de indefensión o predispone al animal a una conducta inadaptada. El examen del tejido cerebral humano en la autopsia sugiere que el mismo fenómeno podría darse en las personas.

**UNA HUELLA ADICTIVA**

Los hallazgos relacionados con la adicción contribuyen a aclarar el modo en que las drogas se hacen con el control del centro de la recompensa en el cerebro. Numerosos estudios han identificado un cambio drástico en la activación génica como consecuencia del consumo de cocaína, opiáceos u otras sustancias adictivas. Se observó que algunas de esas alteraciones se mantenían incluso después de meses de abstinencia, si

**Genética frente a epigenética**

Muchos de los nuevos conocimientos sobre las enfermedades mentales han surgido del estudio de modificaciones epigenéticas de los genes, que son distintas de las mutaciones genéticas. Ambos tipos de alteraciones pueden afectar el funcionamiento del cerebro y otros tejidos.

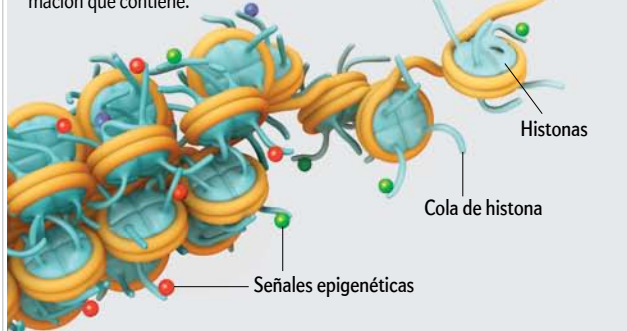


**Las mutaciones alteran a menudo el significado**

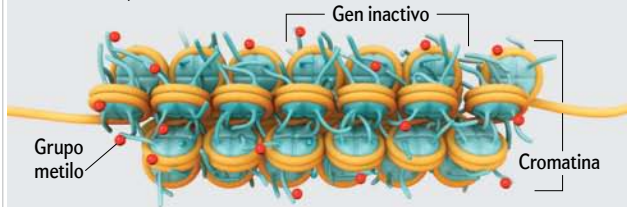
Los nucleótidos de un gen (código en letras) forman una plantilla para una proteína (arriba). Una letra errónea u otra mutación puede dar lugar a una proteína anómala (abajo) o a la síntesis excesiva o deficiente de la misma.

**Los cambios epigenéticos alteran la actividad**

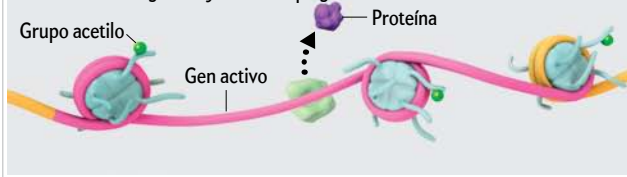
Los marcadores químicos conocidos como señales epigenéticas se sitúan sobre los genes, ya sea en el mismo ADN o en las histonas (las proteínas sobre las que se enrolla el ADN) (abajo). Los cambios en la mezcla de estas señales pueden alterar el comportamiento de un gen: lo desactivan, de forma que se inhibe la síntesis de proteína, o bien lo activan, todo ello sin hacer variar la información que contiene.



**Gen inactivo:** algunas señales epigenéticas provocan una condensación de la cromatina (complejo compuesto por ADN con histonas y otras proteínas) y, por consiguiente, impiden la codificación de los genes. Algunas veces los grupos metilo desempeñan tal función.



**Gen activo:** otras señales, como los grupos acetilo, tienden a estimular la actividad del gen al ayudar a desplegar la cromatina.

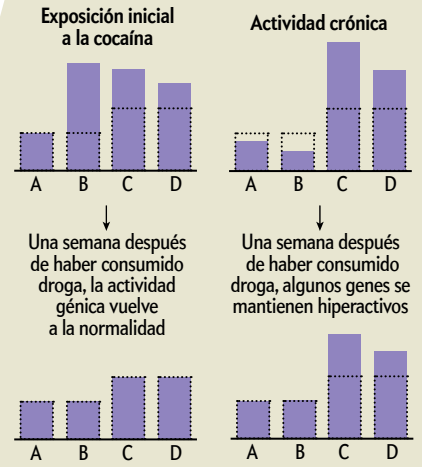
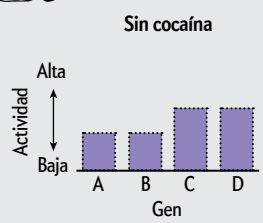
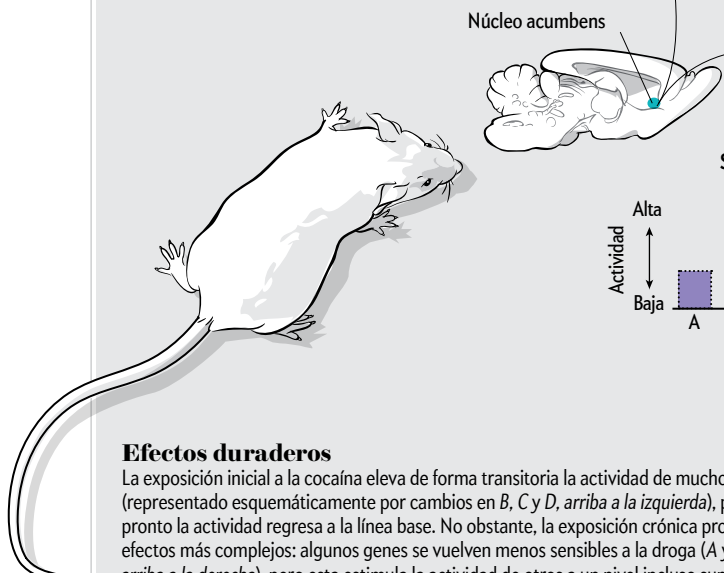
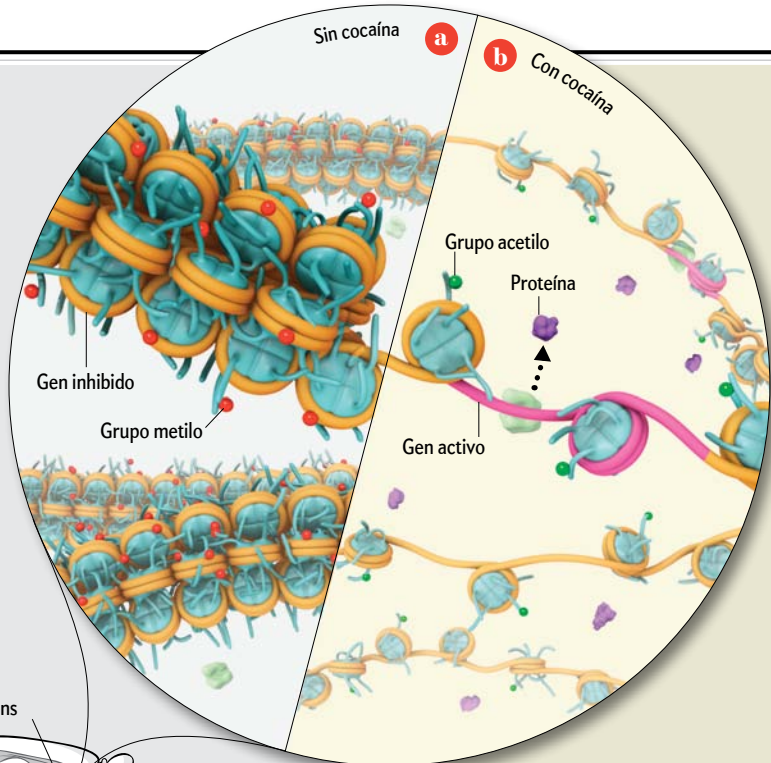


# Epigenética de la adicción

Algunos estudios con ratones han demostrado que la exposición crónica a la cocaína provoca un desequilibrio en las señales epigenéticas de los genes del centro cerebral de la recompensa. Ese cambio vuelve a los animales más sensibles a los efectos de la droga y más propensos a convertirse en adictos.

## ¿Qué cambia exactamente?

Incluso una única dosis de cocaína puede alterar el perfil epigenético de los genes en el núcleo accumbens, una zona del centro de la recompensa. En ausencia de droga (a) predominan las señales metilo, lo que hace condensar la cromatina y silenciar sus genes. La cocaína provoca un predominio de los grupos acetilo, que aflojan la cromatina (b). Entonces se activan numerosos genes que codifican proteínas implicadas en la respuesta placentera a la droga.



## Efectos duraderos

La exposición inicial a la cocaína eleva de forma transitoria la actividad de muchos genes (representado esquemáticamente por cambios en B, C y D, arriba a la izquierda), pero pronto la actividad regresa a la línea base. No obstante, la exposición crónica produce efectos más complejos: algunos genes se vuelven menos sensibles a la droga (A y B, arriba a la derecha), pero esta estimula la actividad de otros a un nivel incluso superior al anterior (C y D, abajo a la derecha). Algunos de los genes se mantienen hiperactivos durante un período de tiempo anormalmente largo.

bien ha resultado difícil explicar los mecanismos responsables de esa persistencia. Dados los efectos a largo plazo que pueden acarrear los cambios epigenéticos, hace unos diez años nos propusimos examinar si la cocaína podía alterar la actividad de los genes del centro cerebral de la recompensa al modificar sus marcadores epigenéticos. Igual que en los humanos, la cocaína causa una fuerte adicción en los animales, por lo que su efecto a largo plazo puede estudiarse con facilidad en el laboratorio.

Una sola dosis de cocaína provoca cambios notables y extensos en la expresión génica, según se observa en la concentración de ARN (parámetro que refleja la activación génica). Una hora después de que el ratón reciba una primera inyección de cocaína, se activan unos 100 genes nuevos. Y al expo-

ner a los animales a la droga de forma crónica se observa un efecto aún más interesante. Muchos de los genes que se habían activado ante la exposición aguda a la cocaína, se silencian si la droga se administra todos los días. Esto es, se vuelven «insensibles» a la droga.

No obstante, un número aún mayor de genes presentan el efecto contrario: a pesar de activarse de forma transitoria en respuesta a la dosis inicial de cocaína, una exposición prolongada a la misma aumenta todavía más sus niveles de actividad, en algunos casos semanas después de que el animal haya recibido la última inyección. Es más, estos genes permanecen sumamente sensibles a la cocaína incluso tiempo después de que el animal haya dejado de recibir la droga. Así, el consumo crónico de cocaína prepara a estos genes para su futura activación,

que aprenden a «recordar» el efecto de recompensa de la droga. Esta huella también hace al animal más vulnerable a la recaída, lo que allana el camino hacia la adicción. Al parecer, el aumento de la sensibilidad tiene su origen en modificaciones epigenéticas de los genes.

Mediante técnicas que permiten clasificar las señales epigenéticas en todo el genoma del ratón, hemos demostrado que la administración prolongada de cocaína modifica la configuración del grupo de marcadores acetilo y metilo de cientos de genes del centro cerebral de la recompensa. En conjunto, esos cambios tienden a aflojar la estructura de la cromatina, con lo que los genes se activan más fácilmente en una exposición posterior a la droga. De nuevo, los cambios duran solo unas pocas horas después de que el animal haya consumido la droga. No obstante, algunos persisten más tiempo. Hemos registrado que lo hacen al menos durante un mes, e incluso periodos más largos.

También estamos empezando a descubrir los mecanismos que dan lugar a los cambios duraderos. Observamos que la administración crónica de cocaína reduce la actividad de ciertas enzimas borradoras que eliminan grupos acetilo, así como de determinadas escritoras que añaden grupos metilo inhibidores. La cromatina más acetilada (o menos metilada) adquiere una configuración más abierta, relajada, con lo que sus genes se vuelven más accesibles para la activación. La exposición prolongada a la cocaína altera también la actividad de otras escritoras y borradoras en el centro cerebral de la recompensa, que dejan a su paso un abanico de marcadores epigenéticos que favorecen la activación génica. En apoyo a esta observación, hemos demostrado que cuando interferimos artificialmente en las actividades de estas escritoras y borradoras para imitar los efectos del consumo crónico de drogas, sin administrar en verdad la droga, los animales se vuelven más sensibles a los efectos placenteros de la cocaína, uno de los sellos distintivos de la adicción.

Las alteraciones en la actividad de las escritoras y borradoras después del consumo prolongado de cocaína también son duraderas, lo que explicaría los cambios a largo plazo en la actividad de los genes marcados, así como la respuesta del animal a las experiencias futuras. Debido a que el centro cerebral de la recompensa reacciona a tan amplio abanico de estímulos (incluidos la comida y el sexo), la manipulación de la actividad de las neuronas en este centro permitiría modificar el comportamiento del animal.

### MARCAS PARA LA DEPRESIÓN

Las adaptaciones neurales que afectan al comportamiento a largo plazo dan lugar a una de las enfermedades psiquiátricas más crónicas e incapacitantes: la depresión. Al igual que la adicción, algunos aspectos de este trastorno pueden estudiarse con mayor facilidad en animales. En mi laboratorio hemos trabajado con ratones sometidos a indefensión social crónica. Se hace convivir machos dóciles con machos agresivos agrupados de dos en dos. Tras diez días de sufrir acosos, los ratones dóciles muestran muchos de los signos de la depresión humana: ya no disfrutan de las actividades placenteras (sexo, comer dulces) y se vuelven más ansiosos y retraídos, y menos atrevidos. Algunos incluso pueden llegar a comer en exceso hasta convertirse en obesos. Varios de estos cambios duran meses y pueden corregirse por medio de la administración crónica de los mismos antidepresivos que se usan para tratar la depresión humana.

Al estudiar el ADN de los ratones, observamos alteraciones en las señales epigenéticas de unos 2000 genes del cen-

tro de la recompensa del cerebro. En 1200 de estos genes, hallamos un aumento de un determinado marcador epigenético, una forma de metilación de histonas que inhibe la actividad génica. Parece que la depresión silenciaría genes importantes para el funcionamiento de la parte del cerebro que permite al animal sentirse bien, donde se crearía una especie de «cicatriz molecular». Descubrimos que muchas de esas anomalías inducidas por estrés podían repararse tratando al animal durante un mes con imipramina, un antidepresivo de uso común. En muestras de cerebros obtenidas de personas que sufrían depresión en el momento de fallecer se han identificado alteraciones epigenéticas parecidas.

Aunque la depresión es un trastorno frecuente en la población humana, no todas las personas presentan la misma vulnerabilidad. Lo mismo sucede en los ratones. Un tercio aproximado de los machos sometidos a la prueba de indefensión social no enfermaron: a pesar de sufrir el mismo estrés incesante, no exhibieron ninguno de los signos de retraimiento y apatía que presentaron sus coetáneos. Esta resiliencia se refleja en los genes. Muchos de los cambios epigenéticos inducidos por el estrés que vemos en ratones vulnerables no ocurren en ratones resilientes. Estos últimos muestran en cambio variaciones epigenéticas, no observadas en los ratones que se deprimen, en una nueva serie de genes del centro de la recompensa. Los hallazgos sugieren que el distinto patrón de modificación confiere protección y que la resiliencia no solo corresponde a la ausencia de vulnerabilidad; implica un programa epigenético activo al que se puede recurrir para combatir los efectos del estrés crónico.

También descubrimos que los genes protectores modificados epigenéticamente en los ratones resilientes coincidían en gran medida con los genes de ratones deprimidos cuya actividad volvía a la normalidad después de tratar a los animales con imipramina. Se sabe que un subgrupo de esos genes estimulan la actividad del centro de la recompensa y, por consiguiente, previenen la depresión. Ello hace pensar en la posibilidad de que, en las personas, los antidepresivos funcionen en parte mediante la activación de algunos de los mismos programas epigenéticos protectores que intervienen en individuos menos vulnerables a la depresión. En caso de ser así, además de buscar fármacos que supriman los efectos negativos del estrés crónico, deberíamos también identificar medicamentos que estimulen los mecanismos cerebrales naturales de resiliencia.

### LEGADO MATERNO

Los efectos que he expuesto hasta aquí solo persisten durante un mes, el período más largo de tiempo que hemos estudiado. Pero las modificaciones epigenéticas pueden fomentar cambios conductuales que duran toda la vida, tal como han demostrado Michael Meaney y su equipo de la Universidad McGill. Meaney ha investigado los efectos del cuidado materno en las modificaciones epigenéticas y en la conducta ulterior de las crías.

Los investigadores observaron que mientras que algunas hembras de rata prodigan los cuidados entre sus crías, a las que lamen y acicalan, otras son menos diligentes. Cuando se las molesta, las crías de las madres activas se muestran menos ansiosas y producen menos hormonas del estrés que las ratas criadas por madres pasivas. Lo que es más, las hembras criadas por madres cuidadoras se convierten a su vez en madres atentas.

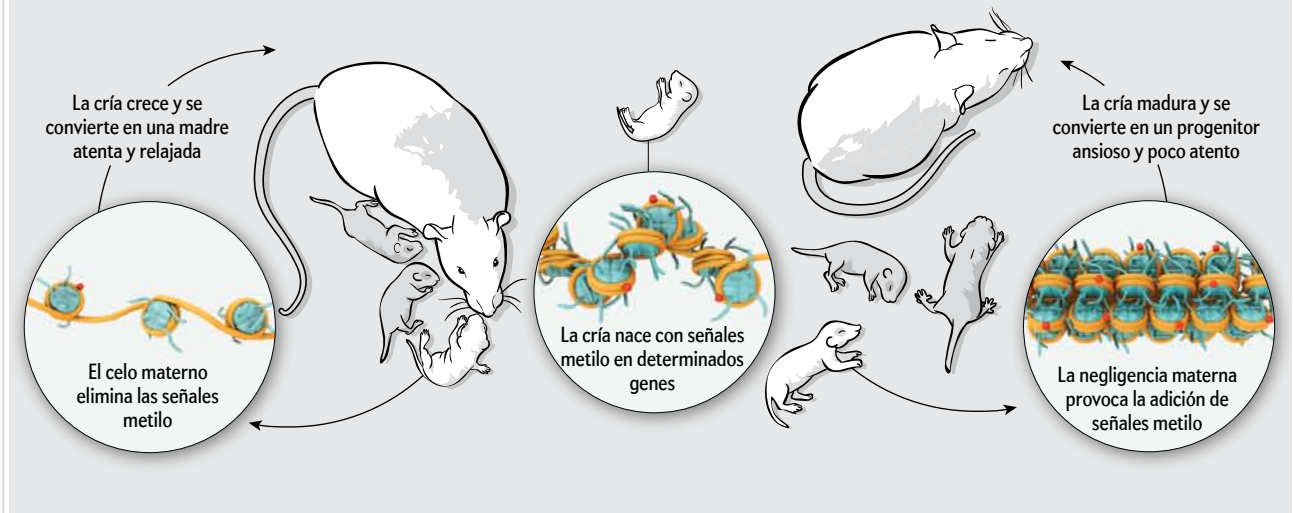
El grupo de Meaney demostró a continuación que los efectos de la conducta maternal están mediados, al menos en par-



## Mi madre y yo

Algunos estudios realizados con ratas han revelado que la epigenética puede influir en la conducta materna. Dicho efecto, que actúa solo en el cerebro de la cría, sin alterar las células germinales, puede transmitirse de una generación a la siguiente. Cuando nacen las crías, los genes implicados en la regulación de la respuesta del animal al estrés poseen señales metilo con efecto inhibitorio, las cuales aumentan la sensibilidad al estrés. Si las crías reci-

ben los cuidados de una madre relajada y atenta, muchos de los grupos metilo desaparecerán, lo que dejará a los animales más calmados. Cuando estas crías maduren, se convertirán a su vez en madres tranquilas y atentas. No obstante, si las crías crecen con una madre pasiva y temerosa, sus genes se llenarán de señales metilo; cuando maduren, se convertirán también en cuidadoras nerviosas y negligentes.



te, por mecanismos epigenéticos. Las ratas criadas por madres pasivas exhiben una mayor metilación del ADN en las secuencias reguladoras de un gen que codifica el receptor de los glucocorticoides, una proteína presente en la mayoría de las células que interviene en la respuesta del animal a una hormona del estrés, el cortisol. La metilación excesiva, detectada en el hipocampo (región del cerebro implicada en el aprendizaje y la memoria) induce a las neuronas a sintetizar menos receptores. Debido a que la activación del receptor de glucocorticoides en el hipocampo indica al organismo que ralentice la producción de cortisol, la reducción epigenética del número de receptores de cortisol exacerba la respuesta al estrés en los animales. Estos se vuelven más ansiosos y miedosos, características que mantendrán a lo largo de toda su vida. Pero podría haber otros efectos, además del que se ejerce sobre el receptor de glucocorticoides. Frances Champagne y su equipo, de la Universidad de Columbia, han descubierto diferencias epigenéticas similares en el gen que codifica el receptor estrogénico en ratas criadas por madres activas y pasivas. Puede, entonces, que la señalización epigenética de otros genes intervenga en la programación de respuestas en algo tan complejo como la conducta materna y, por consiguiente, determinen su herencia.

En esa situación, parece que los cambios epigenéticos producidos en un gen de una generación pueden transmitirse a la siguiente, a pesar de que las modificaciones no se pasan a través de la línea germinal. La conducta de una madre define la regulación epigenética de los genes en el cerebro de una cría, la cual adopta entonces el mismo comportamiento. Este, a su vez,

determina las señales epigenéticas y la conducta de sus propias crías, y así sucesivamente.

### CURACIÓN EPIGENÉTICA

Un avance clave en los próximos decenios consistirá en sacar provecho de lo que estamos aprendiendo acerca de las modificaciones epigenéticas y la conducta para mejorar el tratamiento de diversos trastornos mentales. Nuestro laboratorio y otros hemos comprobado que los fármacos que mantienen las histonas cubiertas de grupos acetilo (mediante la inhibición de las enzimas que borran estas señales) tienen potentes efectos antidepressivos. Además, a pesar de que la actitud materna pasiva se asocia a cambios en la metilación del ADN, Meaney ha revelado que los mismos fármacos fomentan la conducta protectora, porque la acetilación aumentada puede contrarrestar los efectos de la excesiva metilación.

Aunque esos resultados son prometedores, seguramente los inhibidores hoy disponibles en el mercado no sirvan para tratar la enfermedad mental. Las enzimas borradoras de acetilo (histona desacetilasa) regulan la señalización epigenética en células de todo el cerebro y el cuerpo, de forma que los fármacos que las inutilizan sin distinción tienen efectos secundarios graves y pueden resultar tóxicos. Una solución consistiría en desarrollar medicamentos que inhibieran de modo selectivo las formas de histona desacetilasa que abundan en las áreas del cerebro más afectadas por determinados trastornos, como el centro de la recompensa. Describir otras proteínas que intervienen en las modificaciones epigenéticas del cerebro también representaría un avance. Aunque sin duda la estrategia más fructífera

sería determinar los genes sujetos a una modificación epigenética en la depresión o en la adicción: los genes de receptores de determinados neurotransmisores o proteínas de señalización implicados en la activación neural. Entonces podríamos centrar nuestros esfuerzos en diseñar fármacos que modificaran la actividad de esos genes (o la proteína codificada por ellos).

### HERENCIA EPIGENÉTICA

Una pregunta intrigante sigue sin respuesta: ¿Hasta qué punto se transmiten a la descendencia los cambios epigenéticos que acompañan a los trastornos mentales? En los experimentos de Meaney, las ratas «heredan» de sus madres ciertos patrones de conducta, así como los perfiles epigenéticos asociados a ellos. Pero esos cambios, influidos por la conducta, se producen en el cerebro. No afectan a las células germinales que formarán un nuevo embrión. De ahí que se plantee una pregunta aún más excitante: ¿pueden las experiencias causar cambios epigenéticos en los espermatozoides y óvulos, que a continuación pasarán a la progenie de un individuo?

No es inverosímil pensar que el estrés crónico o una droga pueda alterar la actividad de algunos genes de las células reproductoras; después de todo, las hormonas del estrés y las drogas no solo se restringen al cerebro, sino que inundan el cuerpo entero, incluidos los testículos y los ovarios. Sin embargo, resulta difícil entender cómo un cambio en los gametos podría persistir durante generaciones. Las modificaciones epigenéticas adquiridas se borran durante las divisiones celulares que dan lugar a espermatozoides y óvulos. Además ¿cómo podrían esas alteraciones, en caso de presentarse en un embrión, acabar influyendo sobre la actividad génica en determinadas partes del cerebro o en los órganos endocrinos de un adulto?

A pesar de todo, algunos trabajos indican que ciertos cambios epigenéticos podrían heredarse. Varios grupos han observado que los roedores con estrés crónico dan a luz a crías muy vulnerables al estrés. El equipo de Isabel Mansuy, de la Universidad de Zúrich, separó a crías de ratón de su madre durante las primeras dos semanas de vida y descubrió que, en la edad adulta, los hijos machos mostraban signos de depresión. Cuando a continuación estos machos se apareaban con hembras normales, su descendencia exhibía también conductas de depresión en la edad adulta, a pesar de no haberla sometido a estrés durante los primeros años de vida. La transmisión de la vulnerabilidad al estrés guardaba relación con una metilación alterada del ADN en determinados genes de los espermatozoides y de las neuronas.

Nuestro grupo realizó un estudio semejante. Mediante el modelo de indefensión social con el que trabajamos, sometimos a ratones macho a estrés crónico. Tras aguardar un mes para que los machos se reprodujeran, descubrimos que sus crías eran mucho más propensas a la depresión. Entonces llevamos el experimento un paso más allá. Si las modificaciones epigenéticas que hacen a los ratones sensibles a la depresión se heredaran, esos cambios deberían alcanzar también a los gametos de los animales. Empleamos espermatozoides de ratones macho acosados para fecundar artificialmente óvulos de hembras normales. Descubrimos que la descendencia de esa unión era casi completamente normal: mostraba solo leves indicios del comportamiento retraído y la ansiedad manifestados por sus progenitores masculinos.

Ese experimento no es concluyente, ya que los espermatozoides podrían despojarse de los marcadores epigenéticos durante el proceso de fecundación in vitro. No obstante, los re-

sultados sugieren que las hembras que se habían apareado de forma natural con machos intimidados trataron a sus crías de modo distinto que las hembras apareadas con machos normales o que nunca conocieron a los padres de sus crías. En consecuencia, la depresión de la progenie podría tener su origen en una experiencia conductual temprana y no deberse a una herencia epigenética directa transmitida a través de los espermatozoides u óvulos.

Ello no significa que la transmisión de una generación a otra resulte imposible, aunque en la actualidad no disponemos de ningún dato que lo demuestre. Para abordar esta cuestión, deberemos desarrollar herramientas experimentales que nos permitan identificar las modificaciones epigenéticas de interés en las células germinales. A continuación, deberemos confirmar si esos cambios son necesarios y suficientes para inducir la transmisión de los rasgos observados.

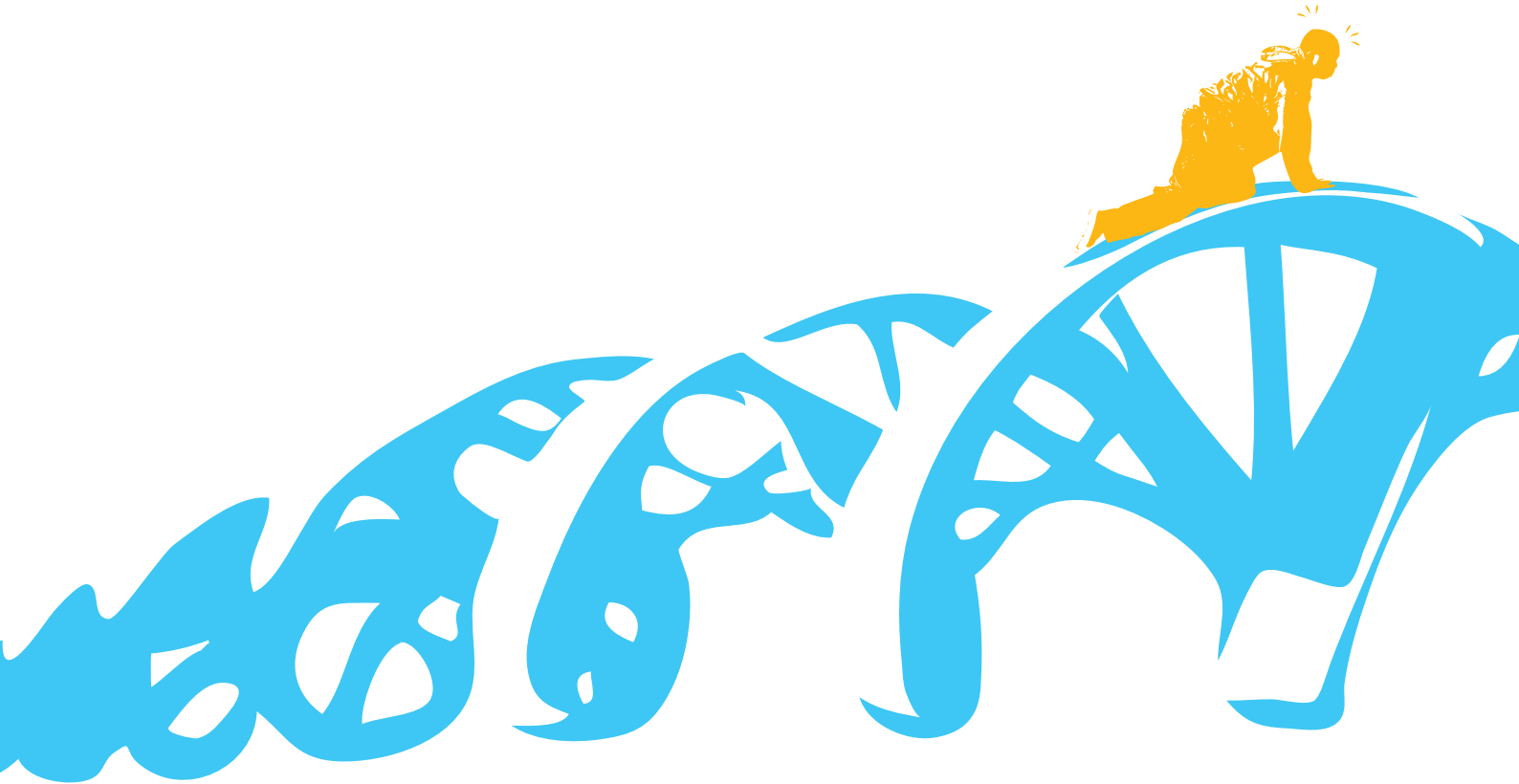
El biólogo del siglo XVIII Jean-Baptiste Lamarck fue conocido por su teoría de la herencia de rasgos adquiridos. De acuerdo con esa idea, las características que los organismos adquieren a lo largo de su vida, por ejemplo una musculatura desarrollada, pueden transferirse a la descendencia. Por supuesto, ahora sabemos que los genes de un individuo desempeñan un papel dominante en la determinación de la fisiología y la función. Al mismo tiempo, cada vez se reconoce más que la exposición al ambiente y a diferentes experiencias a lo largo del desarrollo y en la edad adulta pueden modificar la actividad de nuestros genes y, de ahí, la forma en que los rasgos se manifiestan. Ahora sabemos que los mecanismos epigenéticos forman parte de la interacción entre la herencia y el ambiente. Todavía queda un largo camino por recorrer antes de entender cómo y en qué medida influye la epigenética sobre nuestra conducta y vulnerabilidad a las enfermedades mentales, y si dicha vulnerabilidad puede transmitirse a futuras generaciones. No hay duda de que Lamarck y sus críticos hubiesen estado encantados de participar en este debate.

---

**Eric J. Nestler** es profesor de neurociencia y director del Instituto Friedman del Cerebro en el Centro Médico Monte Sinaí de Nueva York. Centra su investigación en los mecanismos moleculares de la drogadicción y la depresión.

#### PARA SABER MÁS

- Epigenetic regulation in psychiatric disorders.** N. Tsankova, W. Renthal, A. Kumar y Eric J. Nestler en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, págs. 355-367, mayo de 2007.
- Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care.** N. M. Cameron et al. en *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 20, n.º 6, págs. 795-801, junio de 2008.
- Why DNA isn't your destiny.** John Cloud en *Time*, vol. 175, n.º 2, 18 de enero de 2010. [www.time.com/time/magazine/article/0,9171,1952313,00.html](http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,1952313,00.html)
- Epigenetic regulation of genes in learning and memory.** T. L. Roth, E. D. Roth y J. D. Sweatt en *Essays in Biochemistry*, vol. 48, n.º 1, págs. 263-274, septiembre de 2010.
- Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations.** T. B. Franklin et al. en *Biological Psychiatry*, vol. 68, n.º 5, págs. 408-415, septiembre de 2010.
- The epigenetic landscape of addiction.** I. Maze y Eric J. Nestler en *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1216, págs. 99-113, enero de 2011. Información sobre epigenética en el sitio web de la Universidad de Utah: [learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics](http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics)



EPIGENOMA Y MENTE

# El estrés deja su huella molecular

Los traumas afectan a cada persona de forma distinta. El motivo de tal diversidad reside, en parte, en la epigenética

*Eric J. Nestler*





#### EN SÍNTESIS

Los mecanismos epigenéticos moldean las respuestas ante el estrés.

En **múridos se ha logrado**, mediante modificaciones epigenéticas, que individuos muy sensibles al estrés se conviertan en más resilientes.

Una **cuestión controvertida** es si se hereda la vulnerabilidad epigenética al estrés. En ratones parece que así es.

#### **RASTROS EN EL ADN:**

Ensayos en **múridos** revelan que existe una conexión entre las respuestas al estrés y alteraciones moleculares; entre estas, diferencias en la metilación del ADN.

**A**LGUNAS PERSONAS EXPUESTAS A UN ESTRÉS AGUDO (POR dificultades económicas prolongadas, abusos sexuales o físicos, entre otras muchas causas) desarrollan problemas psicológicos o de salud posteriores. Otros individuos, en cambio, afrontan la situación con mayor resiliencia. De hecho, si en una pareja de gemelos univitelinos uno de ellos presenta síntomas de depresión relacionados con el estrés, solo en un 40 por ciento de los casos su hermano idéntico se encontrará también deprimido. Una explicación de esa horquilla de posibilidades reside en los mecanismos epigenéticos. Es decir, en las alteraciones moleculares del ADN o de las proteínas que dependen de las experiencias vividas y que alteran el comportamiento de los genes sin cambiar la información que contienen.

Los mecanismos epigenéticos dan forma a las respuestas ante el estrés a corto plazo (las que duran unas horas) o a largo plazo (las que persisten durante meses, años o toda la vida). Algunas investigaciones indican incluso que los cambios epigenéticos podrían afectar a la generación siguiente. La cartografía y la confirmación de las relaciones entre las respuestas del comportamiento y las alteraciones epigenéticas —aunque suponga un reto y resulte costoso— permitirían, a buen seguro, crear tratamientos capaces de revertir los efectos del estrés o incrementar las habilidades personales para sobrellevarlo.

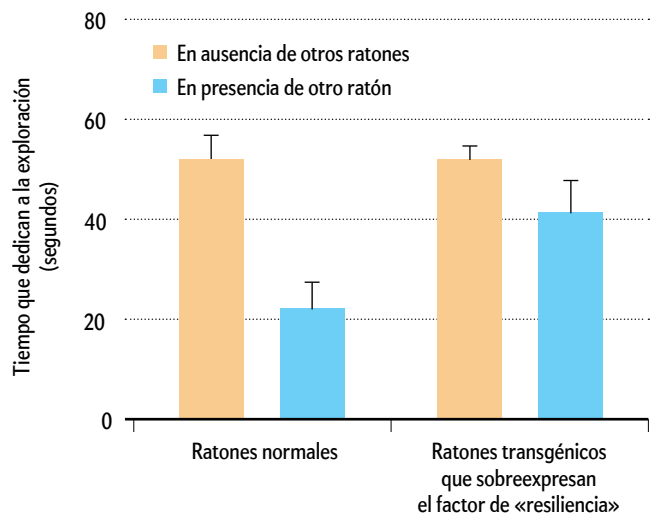
### RATONES AGRESIVOS

Cuando una persona se siente estresada, la expresión génica en algunas áreas de su cerebro puede aparecer bien aumentada o bien disminuida. Ello sucede por modificaciones químicas del ADN, de las proteínas reguladoras de los núcleos de las neuronas o de las histonas (proteínas que empaquetan y ordenan el ADN). Numerosos cambios inducidos por el estrés son adaptativos; sin embargo, algunos resultan perjudiciales.

En mi laboratorio sometimos a ratones a situaciones estresantes exponiéndolos de forma repetida a sus congéneres más agresivos. Tras repetir estas escenas durante diez días, los roedores estresados comenzaron a evitar a otros múridos, mostraban menos interés por cosas que antes les excitaban (las golosinas o el sexo), eran menos intrépidos e incluso se volvían obesos (experimentaban menos placer con la comida, sin embargo, comían más).

Muchos de los síntomas de este tipo pueden persistir durante meses, aunque también se pueden tratar con medicamentos antidepressivos comunes. Descubrimos, por otra parte, que los ratones a los que se les había suministrado cocaína la semana anterior a su exposición a un ejemplar agresivo presentaban más modificaciones epigenéticas, lo cual originaba un mayor número de síntomas relacionados con el estrés.

De los cientos de ratones que estudiamos, cerca de una tercera parte de ellos se mostraban menos intrépidos cuando se encontraban estresados, pero no presentaban otros síntomas. Al examinar las diferencias en la expresión génica y en la organización estructural del ADN entre estos ratones «resilientes» y los más «sensibles», establecimos una conexión entre diversas respuestas del comportamiento y alteraciones moleculares específicas, todas ellas en áreas cerebrales relevantes para el reconocimiento de recompensas. Tales alteraciones incluían diferencias en la metilación del ADN, en los patrones de adición de grupos acetilo o metilo a las histonas y en la actividad de varios factores de transcripción. Dichos cambios podían durar días o, en algunos casos, varias semanas.



**INTERRUPTOR PARA LA RESILIENCIA:** Los ratones pueden volverse tímidos en presencia de otros roedores tras ser expuestos de forma repetida a compañeros agresivos. La imitación de modificaciones epigenéticas concretas aumenta su audacia.

Según averiguamos, podemos lograr que los ratones sensibles se hagan resilientes bloqueando o induciendo modificaciones epigenéticas en determinados genes o alterando los patrones de expresión de esos genes a través de la imitación de las modificaciones epigenéticas. De forma análoga, es posible alterar estas modificaciones epigenéticas o la expresión génica de múridos resilientes para convertirlos en animales más susceptibles.

Otros grupos han descubierto modificaciones epigenéticas similares que perduran toda la vida. Las crías de rata que raramente reciben los lametones y atusadas de sus madres resultan más sensibles al estrés en etapas posteriores de su ciclo biológico que aquellas que han disfrutado de los cuidados de progenitores más diligentes. Asimismo, se muestran menos intrépidas que las camadas mejor atendidas y no luchan tanto cuando se hallan en situaciones desagradables (como cuando se las introduce en un vaso de precipitados lleno de agua). Además, las hembras de este grupo se preocupan menos de criar a sus propias crías. Al parecer, las modificaciones epigenéticas acontecen en varios genes del hipocampo en respuesta a los cuidados que recibe el animal de joven. Tales alteraciones perduran hasta la etapa adulta.

Es probable que dichos hallazgos sean extrapolables a los humanos. Los mismos genes identificados en relación a los cuidados maternos en las ratas aparecían más metilados en el hipocampo de personas que se habían suicidado y que habían sufrido traumas infantiles en comparación con sujetos que, hubieran muerto por suicidio o causas naturales, vivieron una niñez sana. De forma análoga, nuestros descubrimientos en ratones a los que se había suministrado cocaína reflejaban los resultados de estudios epidemiológicos en humanos llevados a cabo en las últimas décadas. Estas investigaciones relacionaban el abuso de drogas, la obesidad y ciertas enfermedades (esclerosis múltiple, diabetes y patologías cardíacas) con una mayor sensibilidad al estrés.

Una cuestión más controvertida es si los animales heredan la vulnerabilidad epigenética al estrés. Según tal hipótesis, las modificaciones epigenéticas en el espermatozoides o en los óvulos dan lugar a patrones aberrantes en la expresión génica en la siguiente

te generación. Se ha demostrado que los ratones macho expuestos al estrés (separándolos de su madre poco después de nacer o exponiéndolos a compañeros agresivos en su adultez) producen camadas más vulnerables a este [véase «El cerebro sometido a tensión», por A. Arnsten, C. M. Mazure, y R. Sinha; *Investigación y Ciencia*, junio de 2012].

Todavía no se ha conseguido vislumbrar un mecanismo claro del fenómeno que nos ocupa. La exposición al estrés podría, de alguna manera, pervertir el comportamiento del ratón macho o afectar a alguna molécula señalizadora de su semen, de modo que su compañera modifique los cuidados de las crías. Otra posibilidad plantea que las «huellas» epigenéticas relacionadas con el estrés, presentes en el esperma, afecten al desarrollo de la camada. Sin embargo, hoy por hoy, no existen pruebas causales que relacionen los cambios epigenéticos en el esperma del progenitor con comportamientos alterados en la descendencia.

#### CARTOGRAFÍA DE LAS HUELLAS

La epigenética está de moda. En los últimos años, los investigadores han propuesto explicaciones epigenéticas para todo tipo de fenómenos, desde la adquisición del lenguaje hasta la obesidad, sin encontrar pruebas decisivas. En un congreso al que acudí hace unos cuatro años, los asistentes propusieron que la propagación del cristianismo durante los primeros siglos después de Cristo se debió, en parte, a mecanismos epigenéticos. Además, con demasiada frecuencia, los investigadores identifican correlaciones entre el comportamiento y las alteraciones moleculares en las células, sin establecer un vínculo causal. Algunos biólogos se muestran recelosos. Con razón.

Sin embargo, los resultados descritos exponen la importancia de los mecanismos epigenéticos a la hora de comprender los efectos del estrés y descubrir el modo de afrontarlo. Es hora de que los investigadores empiecen la difícil tarea de confirmar tales asociaciones. No obstante, el coste económico constituye uno de los retos a la hora de identificar los genes y las rutas bioquímicas implicadas en las respuestas epigenéticas al estrés. Es probable que cientos de tipos de modificaciones ya conocidos actúen mediante complejas combinaciones. Cartografiar cada huella en determinados momentos del desarrollo de una rata o de un ratón y llevarlo a cabo en cada región cerebral o de los tejidos periféricos costaría decenas de miles de dólares. Además, el esfuerzo de definir las alteraciones que tienen lugar en la multitud de tipos celulares de un área concreta del cerebro aumentaría varias veces el gasto. El coste del mismo en humanos alcanzaría varios órdenes de magnitud más, ya que la diversidad genética implicaría el análisis de cientos o miles de personas para obtener una panorámica relevante. Un reto añadido es el de conseguir suficiente potencia computacional para analizar los cientos de terabytes de datos de secuenciación que se generarían, aunque los recientes avances en bioinformática empiezan a contribuir a ello.

De momento, se estudian las alteraciones epigenéticas a través de enzimas que se regulan mediante un aumento o una disminución de su actividad, como las metiltransferasas de histonas. Sin embargo, estas enzimas pueden afectar a miles de genes. Las herramientas que permitan apuntar hacia un tipo específico de modificación epigenética en un único gen

## Los ratones macho expuestos al estrés engendran camadas más estresables

de un tipo celular concreto in vivo nos conducirían hacia una fase más convincente de la investigación.

El trabajo con organismos más sencillos (el gusano cilíndrico *Caenorhabditis elegans*) proporciona pistas sobre el repertorio de modificaciones epigenéticas que se pueden dar en las células del esperma o de los óvulos. Por supuesto, deberán desarrollarse experimentos con mamíferos para confirmar si la transmisión epigenética de información puede producirse de una generación a otra.

El 30 por ciento de la pérdida de productividad en todo el mundo se debe a enfermedades psiquiátricas como la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia, todas ellas agravadas por el estrés crónico. En los países desarrollados, dicha proporción asciende a un 40 por ciento. Los niveles tóxicos de estrés a que se encuentran sometidos los humanos hoy en día —en parte, a causa de los incrementos en la productividad, los años de vida y la competitividad, fenómenos que, a su vez, van ligados a una economía globalizada más rica y saludable— han llegado para asentarse. Cualquier esfuerzo serio por comprender por qué las personas responden de manera tan dispar a las experiencias estresantes, pese al desafío que supone, resulta del todo justificable.

Artículo original publicado en *Nature*, vol. 490, págs. 171-172, octubre de 2012  
Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd.  
© 2012

**Eric J. Nestler** es profesor de neurociencia y director del Instituto Friedman del Cerebro en el Centro Médico Monte Sinaí de Nueva York. Centra su investigación en los mecanismos moleculares de la drogadicción y la depresión.

#### PARA SABER MÁS

**Imipramine treatment and resiliency exhibit similar chromatin regulation in the mouse nucleus accumbens in depression models.** M. B. Wilkinson et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 29, págs. 7820-7832, 2009.

**Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens.** Q. Laplant et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 13, págs. 1137-1143, 2010.

**Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations.** T. B. Franklin et al. en *Biological Psychiatry*, vol. 68, págs. 408-415, 2010.

**Balancing histone methylation activities in psychiatric disorders.** C. J. Peter y S. Akbarian en *Trends in Molecular Medicine*, vol. 17, págs. 372-379, 2011.

**A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress.** H. E. Covington III et al. en *Neuron*, vol. 71, págs. 656-670, 2011.

**A novel role of the WNT-dishevelled-GSK3b signaling cascade in the mouse nucleus accumbens in a social defeat model of depression.** M. B. Wilkinson et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 31, págs. 9084-9092, 2011.

**Environmental regulation of the neural epigenome.** C. Caldji, I. C. Hellstrom, T.-Y. Zhang, J. Diorio y M. J. Meaney en *FEBS Letters*, vol. 585, págs. 2049-2058, 2011.

**Sex-specificity in transgenerational epigenetic programming.** G. A. Dunn, C. P. Morgan y T. L. Bale en *Hormones and Behavior*, vol. 59, págs. 290-295, 2011.

**Paternal transmission of stress-induced pathologies.** D. M. Dietz et al. en *Biological Psychiatry*, vol. 70, págs. 408-414, 2011.

**Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation.** H. Sun, P. J. Kennedy y E. J. Nestler en *Neuropsychopharmacology Reviews*, vol. 38, págs. 124-137, 2013.



# INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

## MENTE y CEREBRO



Títulos disponibles en tu quiosco





Suscríbete a la versión **DIGITAL**  
de nuestras publicaciones y accede  
a la hemeroteca completa (en pdf)\*

[www.investigacionyciencia.es](http://www.investigacionyciencia.es)

\* Ejemplares de IyC disponibles desde 1990 y el archivo completo de MyC, TEMAS y CUADERNOS



EPIGENOMA Y MENTE

# LA SINGULARIDAD DE CADA CEREBRO

¿Cómo es posible que los gemelos idénticos desarrollen personalidades distintas? En el interior de las neuronas, algunos genes se desplazan de un sitio a otro y alteran la función de estas

*Fred H. Gage y Alysson R. Muotri*

## EN SÍNTESIS

**Los genes que heredamos** y los factores ambientales influyen en el comportamiento humano. En tiempo reciente, se ha descubierto que también intervienen otros procesos.

**Los transposones**, segmentos de ADN que se copian a sí mismos y se insertan en nuevos lugares del genoma, pueden alterar la función de genes enteros. En ocasiones activan genes

adyacentes a esas posiciones. Este fenómeno, que se produce con mayor frecuencia en el cerebro que en otras partes del cuerpo, da lugar a rasgos y comportamientos distintos, incluso entre individuos estrechamente emparentados.

**Los elementos transponibles** pueden determinar también la predisposición de las personas a los trastornos psiquiátricos.

**En la actualidad** se está empezando a investigar si los transposones nos ayudan a adaptarnos a condiciones ambientales que cambian con rapidez.





**C**ADA CEREBRO ES ÚNICO E IRREPETIBLE. LAS DIFERENCIAS entre una persona y otra se producen en los distintos niveles de la arquitectura del órgano, increíblemente compleja. El cerebro humano contiene 100.000 millones de neuronas, de miles de tipos diversos, que en conjunto establecen más de 100 billones de conexiones entre sí. Estas diferencias dan lugar a variaciones en la forma en que pensamos, aprendemos y nos comportamos, así como en nuestra propensión a padecer enfermedades mentales.

¿Cómo surge la diversidad en las conexiones y funciones del cerebro? La variabilidad genética que heredamos de nuestros padres desempeña un papel importante. Sin embargo, incluso los gemelos idénticos criados por los mismos padres pueden diferir notablemente en su funcionamiento mental, forma de comportarse y riesgo de padecer una enfermedad mental o neurodegenerativa. De hecho, los ratones criados para ser genéticamente idénticos y que han sido tratados del mismo modo en el laboratorio muestran diferencias en su capacidad de aprendizaje, en la forma de superar temores y en las respuestas ante el estrés, incluso aunque tengan la misma edad, pertenezcan al mismo sexo y hayan recibido los mismos cuidados. Sin duda, algún otro proceso debe estar interviniendo.

Ciertamente, las experiencias que adquirimos en la vida también importan; pueden, por ejemplo, afectar la fortaleza de las conexiones entre determinados conjuntos de neuronas. Pero cada vez se descubren más indicios de que hay otros factores en juego, como los procesos que mutan genes o que modifican el comportamiento de un gen, tanto durante las fases tempranas del desarrollo del embrión como en etapas posteriores de la vida. Entre esos fenómenos cabe destacar el corte y empalme alternativo, en el que un único gen da lugar a dos o más proteínas diferentes. Las proteínas desempeñan la mayor parte de los quehaceres de la célula. Por tanto, el tipo de proteínas que esta sintetice repercutirá en el funcionamiento del tejido al que pertenece. Se está investigando también el papel de los cambios epigenéticos, modificaciones del ADN que alteran la actividad génica (al aumentar o disminuir la síntesis de ciertas proteínas) sin que haya variado la información de los genes.

Durante los últimos años, nuestro grupo ha descubierto unos genes intrigantes que parecen operar más en el cerebro que en otros tejidos: los transposones, también conocidos como «genes saltarines». Identificados en casi todas las especies, incluidos los humanos, insertan copias de sí mismos en otras partes del genoma (la dotación completa de ADN contenida en el núcleo) y alteran el funcionamiento de la célula, que se comporta de forma distinta a las células vecinas, por lo demás idénticas a ella. Cabría esperar que si se dieran muchas de esas inserciones en múltiples células aparecerían diferencias sutiles, o no tan sutiles, en las capacidades cognitivas, los rasgos de la personalidad y la propensión a padecer trastornos neurológicos.

Nuestros primeros descubrimientos sobre la movilidad de los genes en el cerebro nos han hecho plantear otra cuestión: puesto que el funcionamiento correcto de este órgano resulta

esencial para la supervivencia, ¿por qué la evolución ha hecho persistir un proceso que hace variar su programación genética? Aunque todavía no disponemos de una respuesta definitiva, cada vez más pruebas sugieren que, al inducir variabilidad en las células del cerebro, los transposones dotan a los organismos de la flexibilidad necesaria para adaptarse con rapidez a las circunstancias cambiantes. Por tanto, la evolución habría retenido estos genes móviles tal vez porque, partiendo de la base de que hay que promover la supervivencia de las especies, los beneficios de esta adaptación superan los riesgos.

### INVASORES ANCESTRALES

La idea de que en el genoma existen elementos que cambian de lugar no es nueva, pero los datos recientes sobre su elevada actividad en el cerebro nos resultaron sorprendentes. La transposición de genes fue descubierta en las plantas, antes incluso de que James Watson y Francis Crick describiesen en 1953 la estructura de doble hélice del ADN. En la década de los cuarenta, Bárbara McClintock, del laboratorio de Cold Spring Harbor, observó «elementos controladores» que se desplazaban de un sitio a otro en el material genético de las plantas de maíz. Descubrió que, en condiciones de estrés, determinadas regiones del genoma migraban y, desde su nueva ubicación, activaban o desactivaban ciertos genes. McClintock obtuvo de sus experimentos las ahora bien conocidas mazorcas de maíz con granos de colores diversos, una prueba de la existencia de mosaicos genéticos. En estos, los genes de una determinada célula se activan o desactivan según una pauta distinta a la de las células vecinas que, por lo demás, son idénticas a ella. [Véase «Elementos genéticos transponibles del maíz», por Nina V. Fedoroff; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, febrero de 1984.]

La investigación de McClintock, que al principio fue recibida con escepticismo por la comunidad científica, acabó recibiendo un premio Nobel en 1983. En los años posteriores quedó claro que el mosaicismo genético no se halla restringido a las plantas, sino que también tiene lugar en multitud de organismos, entre ellos los humanos.

McClintock realizó su trabajo con transposones, elementos móviles que utilizan un mecanismo de «cortar y pegar» para cambiar un segmento de ADN de un lado a otro del genoma celular. Investigaciones recientes sobre la movilidad de los genes en el cerebro se han centrado en los retrotransposones, que utilizan una estrategia de «copiar y pegar» para introducirse ellos mismos en nuevas regiones del genoma. Es decir, en lugar de desligarse del ADN adyacente, producen una copia de sí mismos que después ocupará una nueva posición.

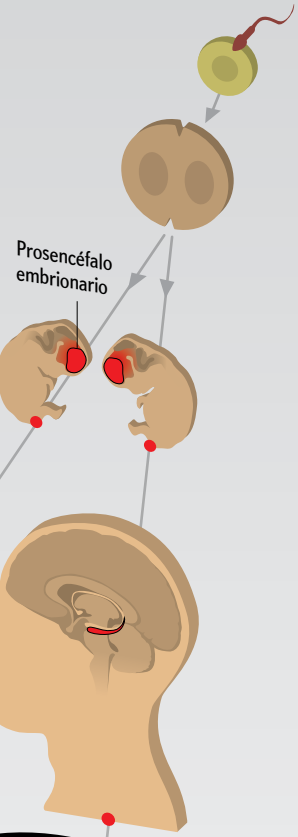
En el genoma humano, los retrotransposones constituyen hasta la mitad de los nucleótidos, las unidades básicas con las que se construye el ADN. Por el contrario, los 25.000 genes que codifican proteínas representan menos del 2 por ciento del ADN de los mamíferos. Los elementos transponibles se derivan de los primitivos sistemas de replicación molecular que invadieron los genomas de los eucariotas (organismos formados por células con núcleo) hace mucho tiempo. En 1988, un grupo dirigido por

# Secuencias genéticas que se «copian y pegan»

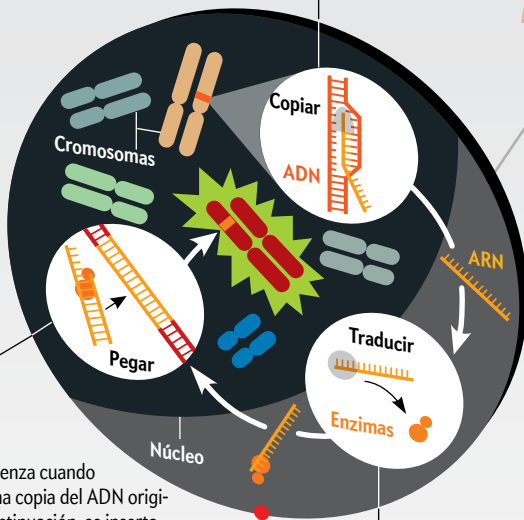
Los transposones, secuencias de ADN que resultan especialmente activas durante el desarrollo del cerebro, hacen copias de sí mismos que después se insertan en otros lugares del genoma. En su nueva ubicación no suelen provocar ningún efecto sobre los genes adyacentes, que contienen instrucciones para la síntesis de proteínas. Sin embargo, en algunos casos, activan esos genes y modifican el funcionamiento de distintas células. En última instancia, esos cambios dan lugar a diferencias en la función cerebral entre personas, incluso entre gemelos idénticos.

## ¿Cómo cambian de posición?

Las variaciones genéticas no heredables se producen cuando un retrotransposón (un segmento redundante del genoma) se copia a sí mismo en forma de ARN, después vuelve a copiarse en forma de ADN y se reinserta en una ubicación distinta de la inicial. Estos elementos móviles pueden desplazarse de un lado a otro en el cerebro del embrión y también del adulto. En la figura se ilustra el fenómeno en dos gemelos idénticos.

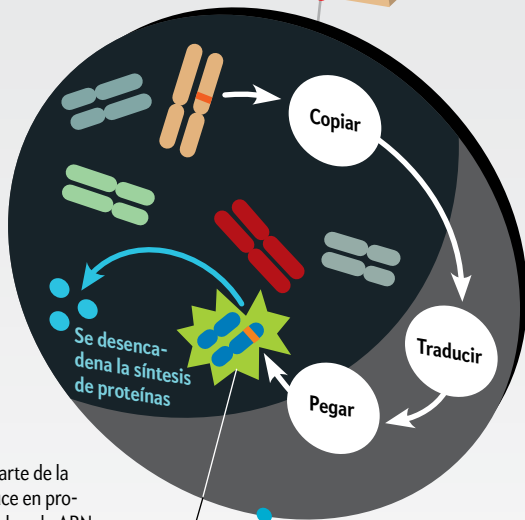


**1** La copia tiene lugar durante la división celular, cuando una secuencia de ADN se transcribe a sí misma y genera una sola hebra de ARN que, a continuación, se dirige del núcleo al citoplasma de la célula.



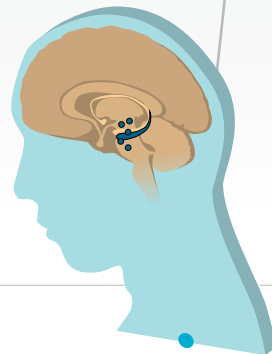
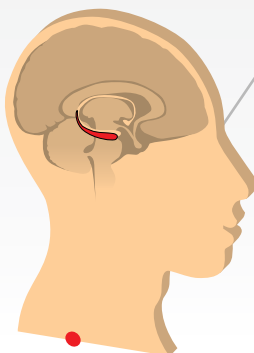
**3** El pegado comienza cuando el ARN hace una copia del ADN original y este, a continuación, se inserta en un nuevo lugar del genoma después de que una proteína realice una incisión en un cromosoma.

**2** En el citoplasma, una parte de la hebra de ARN se traduce en proteínas ayudantes. La hebra de ARN original y las proteínas recién formadas se unen y, a continuación, retornan al núcleo celular.

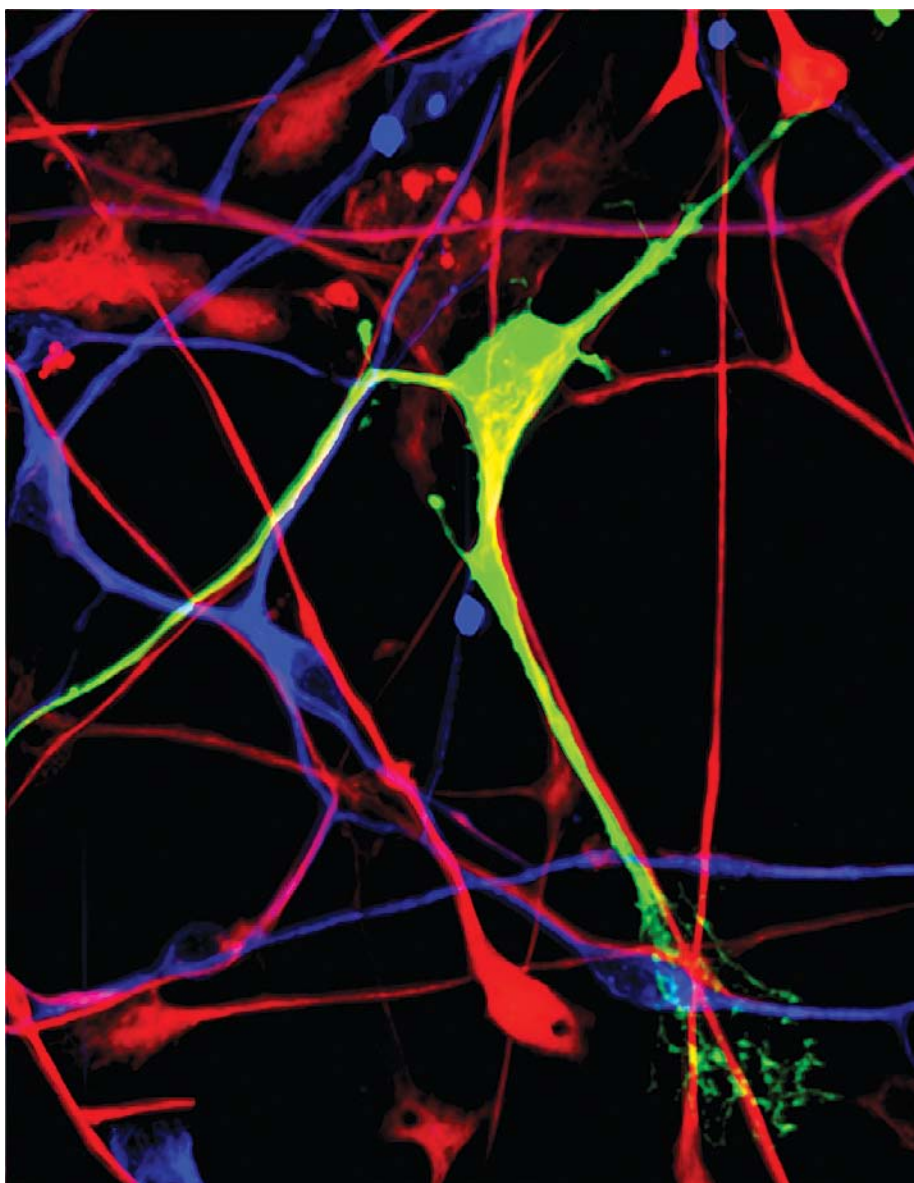


**4** Tras la transposición puede que se active un gen adyacente. En el embrión, este proceso tiene lugar en el prosencéfalo y también en otras zonas. En el adulto, solo sucede en el hipocampo y en las escasas regiones que contienen células progenitoras de las neuronas.

**Resultado: Gemelos no idénticos**  
Incluso cuando los gemelos se originan del mismo óvulo, los transposones pueden generar una pauta de activación génica distinta entre ambos y, por tanto, cerebros diferentes.







### TRANSPOSICIÓN DE UN GEN:

En una neurona, el desplazamiento de ADN y su inserción en otra ubicación en el núcleo celular da lugar a una nueva proteína que se identifica por su color verde brillante.

LI original y, a continuación, inserta ese duplicado en el lugar del genoma donde se ha realizado el corte. Hoy en día, la transcripción inversa de ARN a ADN representa un mecanismo bien conocido, ya que es el que utiliza el virus VIH para obtener una copia de ADN a partir de su genoma de ARN y conseguir así un hogar permanente en el genoma de las células que infecta.

Con frecuencia, la retrotransposición sigue su curso normal, con lo que se generan copias truncadas, no funcionales, del ADN original de LI. A veces, este fenómeno carece de efecto, pero en otros casos acarrea una serie de consecuencias, positivas o negativas, que modifican el destino de una célula. Pueden insertarse en la región codificante de un gen y, de este modo, alterarla. Tal maniobra origina una nueva variante de la proteína que favorece o perjudica al organismo. O quizá la nueva ubicación detiene la síntesis de una proteína concreta. En otros casos, el ADN se inserta en una región no codificante pero que actúa como promotor (un interruptor que puede activar genes cercanos); ello altera el nivel de expresión génica (la cantidad de proteína fabricada a

Haig H. Kazazian Jr., en la Universidad de Pensilvania, demostró que los retrotransposones, en su momento considerados ADN redundante, eran activos en los tejidos humanos.

En concreto, cierto retrotransposón, el elemento intercalado largo 1 (LI), parece desempeñar un papel clave en el genoma humano. Tiene la capacidad de cambiar con frecuencia de posición tal vez porque, a diferencia de otros elementos móviles humanos, codifica su propia maquinaria para esparcir copias de sí mismo por todo el genoma. El análisis de su comportamiento en la célula pone de manifiesto que cuando algún hecho promueve el inicio de la transposición de LI, este se transcribe primero a sí mismo en forma de una hebra sencilla de ARN que, posteriormente, se desplaza desde el núcleo hacia el citoplasma, donde actúa como molde para sintetizar las proteínas especificadas por algunas regiones del ADN de LI. A continuación, las proteínas forman un complejo molecular con el ARN todavía intacto y ese complejo regresa al núcleo. Una vez allí, una de las proteínas, la enzima endonucleasa, realiza un corte en ciertos lugares del ADN. También utiliza el ARN como molde para producir una copia del ADN de doble hebra del retrotransposón

partir del gen), lo que también puede ejercer un efecto positivo o negativo en la célula y el organismo. Cuando los retrotransposones LI ocupan numerosos sitios en las neuronas o afectan a muchas de ellas, el cerebro resultante será muy distinto del que se habría formado sin estos cambios. Es evidente que ese mosaico genético podría modificar el comportamiento, la cognición y el riesgo de padecer enfermedades. También ayudaría a explicar por qué un gemelo permanece sano mientras que el otro sufre esquizofrenia.

### ¿A QUÉ CÉLULAS AFECTA?

Hasta hace poco, se daba por sentado que la retrotransposición de LI se producía sobre todo en las células germinales (óvulos y espermatozoides). Aunque algunos datos sugerían que los genes LI permanecían activos en los tejidos somáticos (células no sexuales) durante las etapas tempranas del desarrollo e incluso más tarde, tales indicios solían descartarse. Si el propósito de los genes es perpetuarse a sí mismos, tal y como sostiene una teoría evolutiva, los transposones tendrían pocos motivos para permanecer activos en células somáticas, porque estas no trans-

mitirían el ADN a la descendencia del organismo: después de todo, las células afectadas mueren cuando lo hace su propietario.

Las nuevas técnicas de detección han revelado ahora que los retrotransposones se desplazan de un tejido a otro durante las etapas iniciales del desarrollo e incluso en etapas posteriores de la vida. Tales eventos se producen más a menudo en el cerebro que en otros tejidos, lo que desafía el antiguo dogma de que en los adultos los códigos genéticos de las neuronas son idénticos entre sí y permanecen estables.

En nuestro laboratorio, examinamos las células de un ratón que se habían modificado genéticamente para que llevaran a cabo la retrotransposición y emitieran fluorescencia verde cada vez que un elemento L1 se insertaba en el genoma de cualquier célula de su organismo. Solo observamos luz verde brillante en las células germinales y en determinadas partes del cerebro, entre ellas el hipocampo (una región importante para la memoria y la atención), lo que sugiere que los L1 se desplazan en el cerebro con mayor frecuencia que en otros tejidos somáticos. Curiosamente, el cambio de posición se producía en las células progenitoras que dan lugar a las neuronas del hipocampo.

En varios órganos de los organismos adultos, una pequeña población de células progenitoras permanece en espera, lista para dividirse y dar lugar a tipos celulares especializados que reemplazan a las que mueren. El hipocampo constituye una de las dos regiones del cerebro donde se produce la neurogénesis, la generación de nuevas neuronas. Los L1 parecen mostrarse activos durante las primeras etapas del desarrollo, cuando las neuronas se están formando, pero también lo hacen en el cerebro adulto, en las zonas donde se originan nuevas neuronas.

A pesar de los experimentos con ratones, se necesitaban más pruebas sobre la existencia de retrotransposición en el cerebro. Llevamos a cabo un análisis post mórtem en humanos para comparar el número de elementos L1 en tejidos del cerebro, corazón e hígado. Descubrimos que los núcleos celulares del tejido cerebral contenían muchos más elementos L1 que los del tejido cardíaco o hepático.

La mayoría de los desplazamientos de genes debían haber sucedido durante el desarrollo del cerebro, porque la retrotransposición requiere que haya división celular después de las primeras etapas de la infancia, un proceso que no ocurre en el cerebro, salvo en dos áreas restringidas. Un análisis sugería que todas las neuronas humanas experimentaban por término medio unos 80 episodios de integración de L1, una cifra que conllevaría un elevado grado de variación no solo entre células, sino también en la actividad cerebral de distintos individuos.

En tiempo reciente, investigadores del Instituto Roslin, cerca de Edimburgo, y sus colaboradores confirmaron la actividad de L1 en el cerebro humano. En 2011, el grupo publicó en la revista *Nature* que un total de 7743 inserciones de L1 en el hipocampo y en el núcleo caudado (que también interviene en la memoria) de tres individuos fallecidos contenían elementos L1 integrados. El estudio insinuaba que, a medida que avanzaban las investigaciones, la noción que se tenía acerca de la diversidad genética del cerebro se iría complicando aún más. El equipo de Roslin se sorprendió al descubrir unos 15.000 miembros de ciertos retrotransposones, los elementos intercalados cortos (SINE, por sus siglas en inglés). Los SINE predominantes, que forman parte del grupo de los elementos Alu, nunca se habían identificado antes en el cerebro.

Nuestros hallazgos nos hicieron preguntarnos qué factor podría desencadenar la actividad de L1. Como sabíamos que en el hipocampo tiene lugar la neurogénesis, y que la exposición a si-

tuciones novedosas y el ejercicio físico desencadenan la neurogénesis en ratones, decidimos comprobar si el ejercicio podría estimular la transposición de genes. Tras hacer que nuestros ratones transgénicos corriesen en una rueda sin fin, observamos que el número de células fluorescentes verdes en el hipocampo de los roedores casi se duplicaba. Como la novedad y los desafíos también promueven la neurogénesis, estamos considerando la posibilidad de que un entorno nuevo o desconocido constituya otro factor que favorezca la retrotransposición.

Si nos hallamos en lo cierto y se van produciendo nuevos desplazamientos de L1 a medida que el sistema nervioso aprende y se adapta al mundo exterior, el descubrimiento indicaría que el cerebro y el entramado neuronal que forma parte de él está cambiando sin cesar y se altera con cada nueva experiencia, incluso en gemelos idénticos.

## ORIGEN DE LA ENFERMEDAD

Además de contar el número de L1 en el ADN, estamos obteniendo otros datos que refuerzan la hipótesis de que los transposones contribuyen a la diversidad del cerebro humano. Al intentar relacionar nuestros hallazgos con sucesos reales acerca del efecto positivo o perjudicial de los transposones en personas vivas, resulta a veces más sencillo señalar las consecuencias negativas, sencillamente porque suelen ser muy evidentes.

En noviembre de 2010 nuestro equipo publicó en *Nature* que una mutación en el gen *MeCP2* afectaba la retrotransposición de L1 en el cerebro. Las mutaciones en ese gen pueden inducir el síndrome de Rett, un grave trastorno del desarrollo del cerebro que afecta casi exclusivamente a las niñas. El descubrimiento de la mutación *MeCP2* en pacientes con síndrome de Rett y con otras enfermedades mentales generó multitud de preguntas en torno a los mecanismos moleculares y celulares de esa dolencia. Nuestra investigación demostró que la mutación en el cerebro de ratones y humanos con síndrome de Rett daba lugar a un mayor número de inserciones L1 en las neuronas, un hallazgo que sugiere que los transposones podrían explicar algunos de los efectos de la mutación de *MeCP2*.

La actividad de L1 se ha observado también en otras enfermedades. Un análisis de la corteza frontal de individuos con esquizofrenia reveló que estos presentaban más secuencias de elementos móviles que las personas sin el trastorno. Algunos indicios apuntan que los elementos L1 son un componente importante de varias enfermedades cerebrales, entre las que se incluye el autismo. Entender el papel de los transposones en los trastornos psiquiátricos podría ayudar a descubrir nuevos métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención.

Las investigaciones en curso sobre los transposones en el cerebro podrían poner en entredicho toda una disciplina académica. Con frecuencia, los especialistas en genética conductual hacen un seguimiento de grupos de gemelos idénticos durante largos períodos de tiempo para observar los efectos de los genes y determinar la influencia del entorno en enfermedades como la esquizofrenia. El descubrimiento de que los transposones modifican los genomas después de haberse formado el embrión cuestiona la suposición de que los gemelos «idénticos» sean genéticamente iguales. De hecho, los nuevos hallazgos harán que resulte más difícil diferenciar los efectos relativos de la herencia y del ambiente sobre nuestra psique.

La pregunta sigue vigente: dado que los transposones tienden a introducir defectos genéticos potencialmente mortales, ¿por qué la evolución no ha eliminado de nuestras células esos vestigios de virus ancestrales? Para responder a esta pregunta, deberíamos te-

## COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

### Asesoramiento y traducción:

J. M. González Mañas: *La vida interior del genoma, Un nuevo tipo de herencia, El estrés deja su huella molecular, La singularidad de cada cerebro*; Alejandra Delprat: *Evolución de la cromatina*; Felipe Cortés: *La impronta genética*; Esteban Santiago: *El nacimiento de la epigenética*; Ignacio Navascués: *Entre la herencia y la experiencia*; Núria Estapé: *Interrupciones ocultas en la mente*

**PORTADA:** Thinktock/Cosmin4000

## INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

DIRECTORA GENERAL Pilar Bronchal Garfella  
DIRECTORA EDITORIAL Laia Torres Casas  
EDICIONES Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea,  
Yvonne Buchholz, Carlo Ferri  
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau  
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez  
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia  
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

## EDITA

Prensa Científica, S.A.  
Muntaner, 339 pral. 1.ª  
08021 Barcelona (España)  
Teléfono 934 143 344 Fax 934 145 413  
e-mail [precisa@investigacionyciencia.es](mailto:precisa@investigacionyciencia.es)  
[www.investigacionyciencia.es](http://www.investigacionyciencia.es)

## SCIENTIFIC AMERICAN

SENIOR VICEPRESIDENT AND EDITOR IN CHIEF Mariette DiChristina  
EXECUTIVE EDITOR Fred Guterl  
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting  
MANAGING EDITOR, ONLINE Philip M. Yam  
DESIGN DIRECTOR Michael Mrak  
SENIOR EDITORS Mark Fischetti, Seth Fletcher, Christine Gorman,  
Michael Moyer, Gary Stix, Kate Wong  
ART DIRECTOR Jason Mischka  
MANAGING PRODUCTION EDITOR Richard Hunt  
PRESIDENT Steven Inchoombe  
EXECUTIVE VICE PRESIDENT Michael Florek  
VICE PRESIDENT AND ASSOCIATE PUBLISHER,  
MARKETING AND BUSINESS DEVELOPMENT Michael Voss

## DISTRIBUCIÓN

### para España:

#### LOGISTA, S. A.

Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3  
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid)  
Tel. 916 657 158

### para los restantes países:

#### Prensa Científica, S. A.

Muntaner, 339 pral. 1.ª  
08021 Barcelona

## PUBLICIDAD

NEW PLANNING  
Javier Díaz Seco  
Tel. 607 941 341  
[jdiazseco@newplanning.es](mailto:jdiazseco@newplanning.es)  
Tel. 934 143 344  
[publicidad@investigacionyciencia.es](mailto:publicidad@investigacionyciencia.es)

Copyright © 2015 Scientific American Inc.,  
75 Varick Street, New York, NY 10013-1917.

Copyright © 2015 Prensa Científica S.A.  
Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN edición impresa: 1135-5662 ISSN edición digital: 2385-5673  
Dep. legal: B-32.350-1995

Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica) Ctra. N-II, km 600  
08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

ner en cuenta que los humanos hemos estado siempre sometidos al ataque de parásitos víricos y de otros invasores que aumentan el tamaño de nuestro genoma mediante la transposición de ADN. El organismo humano y el de nuestros antepasados evolutivos tal vez no hayan logrado eliminar del todo a los intrusos, pero al menos se han adaptado a convivir con ellos al silenciarlos mediante una serie de astutos mecanismos que los mutan y los inutilizan. Además, en algunos casos, parece que nuestro genoma se ha apropiado de la maquinaria genética de los retroelementos L1 para aumentar nuestra supervivencia. Esta es una de las razones por las que las células, en ocasiones, permiten o incluso fomentan la transposición de L1.

Una clave de su persistencia surge cuando se analiza la enorme variabilidad de la respuesta al estrés en los ratones de una única cepa genética criados en condiciones muy controladas. Las diferencias observadas en el comportamiento de la población siguen una distribución normal (la gráfica tiene forma de campana), lo cual significa que los mecanismos responsables de la variabilidad son aleatorios, igual que parece suceder con los lugares de inserción de los retrotransposones L1.

La naturaleza supuestamente aleatoria de los L1 en el genoma implica que la selección natural estaría echando suertes, con la esperanza de que las ventajas de las inserciones beneficiosas superaran a las perjudiciales. Y puede que la naturaleza apueste con frecuencia por las células progenitoras de las neuronas del hipocampo. De este modo se maximiza la posibilidad de que al menos alguna de las nuevas posiciones dé lugar a una población de neuronas adultas muy bien adaptada para realizar nuevas tareas.

Tal suposición no resulta del todo inverosímil. Para influir sobre el comportamiento, los efectos mediados por L1 no tienen que ser de gran alcance ni producirse en numerosas células. En los roedores, un cambio en el patrón de transmisión de impulsos en una sola neurona puede bastar para establecer diferencias.

Hay otro hallazgo que respalda esta idea. El único linaje de elementos móviles L1 actualmente activo en el genoma humano surgió hace unos 2,7 millones de años, tras la bifurcación evolutiva que dio lugar a los bípedos humanos a partir de los chimpancés, una época en la que nuestros antepasados homínidos estaban empezando a utilizar herramientas de piedra. Ese descubrimiento aporta credibilidad a la noción de que los elementos L1 habrían ayudado a construir cerebros que procesan con rapidez la información del entorno y que, por tanto, permitirían hacer frente a los desafíos impuestos por unas condiciones ambientales y climáticas en constante cambio. Los transposones L1 parecen haber contribuido a la evolución de *Homo sapiens*.

**Fred H. Gage** es profesor del Laboratorio de Genética del Instituto Salk de Estudios Biológicos en La Jolla, California, donde estudia el modo en que se generan las neuronas en el cerebro. **Alysson R. Muotri** es profesor del departamento de pediatría y medicina celular y molecular de la Universidad de California en San Diego.

### PARA SABER MÁS

**L1 retrotransposition in human neural progenitor cells.** Nicole G. Coufal et al. en *Nature*, vol. 460, págs. 1127-1131, 27 de agosto de 2009.

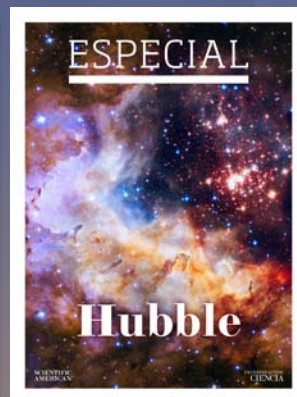
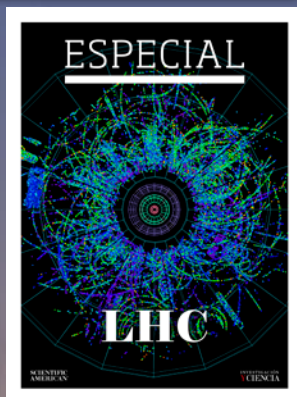
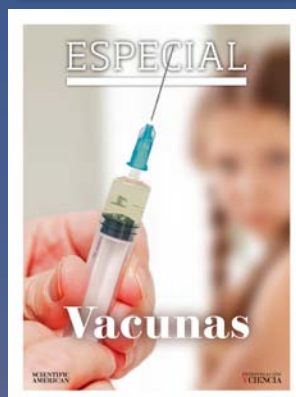
**LINE-1 retrotransposons: Mediators of somatic variation in neuronal genomes?** Tatjana Singer y col. en *Trends in Neurosciences*, vol. 33, n.º 8, agosto de 2010. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2916067/?tool=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2916067/?tool=pubmed)



# ESPECIAL

## NUEVA REVISTA DIGITAL

Descubre la nueva publicación que reúne nuestros mejores artículos (en pdf) sobre temas de actualidad



[www.investigacionyciencia.es/revistas](http://www.investigacionyciencia.es/revistas)



Prensa Científica, S.A.

## INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Ejemplares atrasados de *Investigación y Ciencia*: 6,90€



## PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorra un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO*  
o 5 ejemplares de *TEMAS*  
por el precio de 4 = 27,60€

SELECCIONES TEMAS

Ahorra más del 25 %

Ponemos a tu disposición grupos  
de 3 títulos de *TEMAS*  
seleccionados por materias.

3 ejemplares = 15,00 €

### 1 ASTRONOMÍA

Planetas, Estrellas y galaxias,  
Presente y futuro del cosmos

### 2 BIOLÓGÍA

Nueva genética, Virus y bacterias,  
Los recursos de las plantas

### 3 COMPUTACION

Máquinas de cómputo, Semiconductores  
y superconductores, La información

### 4 FÍSICA

Núcleos atómicos y radiactividad,  
Fenómenos cuánticos, Fronteras de la física

### 5 CIENCIAS DE LA TIERRA

Volcanes, La superficie terrestre,  
Riesgos naturales

### 6 GRANDES CIENTÍFICOS

Einstein, Newton, Darwin

### 7 MEDICINA

El corazón, Epidemias,  
Defensas del organismo

### 8 MEDIOAMBIENTE

Cambio climático, Biodiversidad, El clima

### 9 NEUROCIENCIAS

Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro,  
desarrollo de la mente, El cerebro, hoy

### 10 LUZ Y TÉCNICA

La ciencia de la luz, A través del microscopio,  
Física y aplicaciones del láser

### 11 ENERGÍA

Energía y sostenibilidad, El futuro de la  
energía (I), El futuro de la energía (II)

BIBLIOTECA SCIENTIFIC  
AMERICAN (BSA)

Ahorra más del 60 %

Los 7 títulos indicados de esta  
colección por 75 €

- Tamaño y vida
- Partículas subatómicas
- Construcción del universo
- La diversidad humana
- El sistema solar
- Matemáticas y formas óptimas
- La célula viva (2 tomos)

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN  
DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*  
ANUAL (2 tomos) = 12,00 €  
más gastos de envío = 5,00 €



Si las tapas solicitadas, de años anteriores,  
se encontrasen agotadas remitiríamos,  
en su lugar, otras sin la impresión del año.

## BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

| N.º ISBN | TÍTULO                         | P.V.P. |
|----------|--------------------------------|--------|
| 012-3    | El sistema solar               | 12 €   |
| 016-6    | Tamaño y vida                  | 14 €   |
| 025-5    | La célula viva                 | 32 €   |
| 038-7    | Matemática<br>y formas óptimas | 21 €   |

Edición en tela

| N.º ISBN | TÍTULO                         | P.V.P. |
|----------|--------------------------------|--------|
| 004-2    | La diversidad humana           | 24 €   |
| 013-1    | El sistema solar               | 24 €   |
| 015-8    | Partículas subatómicas         | 24 €   |
| 017-4    | Tamaño y vida                  | 24 €   |
| 027-1    | La célula viva (2 tomos)       | 48 €   |
| 031-X    | Construcción del universo      | 24 €   |
| 039-5    | Matemática<br>y formas óptimas | 24 €   |
| 046-8    | Planeta azul, planeta verde    | 24 €   |
| 054-9    | El legado de Einstein          | 24 €   |



## GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

|                             | España | Otros países |
|-----------------------------|--------|--------------|
| 1º ejemplar                 | 2,00 € | 4,00 €       |
| Por cada ejemplar adicional | 1,00 € | 2,00 €       |

Para efectuar tu pedido:

Teléfono: (34) 934 143 344

A través de nuestra Web:

[www.investigacionyciencia.es](http://www.investigacionyciencia.es)



## MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,90 €

- MyC1: Intencionalidad y libre albedrío
- MyC2: Intencionalidad y creatividad
- MyC3: Placer y amor
- MyC4: Esquizofrenia
- MyC5: Pensamiento y lenguaje
- MyC6: Origen del dolor
- MyC7: Varón o mujer: cuestión de simetría
- MyC8: Paradoja del samaritano
- MyC9: Niños hiperactivos
- MyC10: El efecto placebo
- MyC11: Creatividad
- MyC12: Neurología de la religión
- MyC13: Emociones musicales
- MyC14: Memoria autobiográfica
- MyC15: Aprendizaje con medios virtuales
- MyC16: Inteligencia emocional
- MyC17: Cuidados paliativos
- MyC18: Freud
- MyC19: Lenguaje corporal
- MyC20: Aprender a hablar
- MyC21: Pubertad
- MyC22: Las raíces de la violencia
- MyC23: El descubrimiento del otro
- MyC24: Psicología e inmigración
- MyC25: Pensamiento mágico
- MyC26: El cerebro adolescente
- MyC27: Psicograma del terror
- MyC28: Sibaritismo inteligente
- MyC29: Cerebro senescente
- MyC30: Toma de decisiones
- MyC31: Psicología de la gestación
- MyC32: Neuroética
- MyC33: Inapetencia sexual
- MyC34: Las emociones \*
- MyC35: La verdad sobre la mentira
- MyC36: Psicología de la risa
- MyC37: Alucinaciones
- MyC38: Neuroeconomía
- MyC39: Psicología del éxito
- MyC40: El poder de la cultura
- MyC41: Dormir para aprender
- MyC42: Marcapasos cerebrales
- MyC43: Deconstrucción de la memoria \*
- MyC44: Luces y sombras de la neurodidáctica
- MyC45: Biología de la religión
- MyC46: ¡A jugar!
- MyC47: Neurobiología de la lectura
- MyC48: Redes sociales
- MyC49: Presiones extremas
- MyC50: Trabajo y felicidad
- MyC51: La percepción del tiempo
- MyC52: Claves de la motivación
- MyC53: Neuropsicología urbana

- MyC54: Naturaleza y psique
- MyC55: Neuropsicología del yo
- MyC56: Psiquiatría personalizada
- MyC57: Psicobiología de la obesidad
- MyC58: El poder del bebé
- MyC59: Las huellas del estrés
- MyC60: Evolución del pensamiento
- MyC61: TDAH
- MyC62: El legado de Freud
- MyC63: ¿Qué determina la inteligencia?
- MyC64: Superstición
- MyC65: Competición por el cerebro
- MyC66: Estudiar mejor
- MyC67: Hombre y mujer
- MyC68: La hipnosis clínica
- MyC69: Cartografía cerebral
- MyC70: Pensamiento creativo
- MyC71: El cerebro bilingüe
- MyC72: Musicoterapia
- MyC73: La neurociencia del futuro
- MyC74: El poder de las marcas

(\*) Disponible solo en formato digital



## TEMAS de INVESTIGACIÓN y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,90 €

- T-1: Grandes matemáticos \*
- T-2: El mundo de los insectos \*
- T-3: Construcción de un ser vivo \*
- T-4: Máquinas de cómputo
- T-5: El lenguaje humano \*
- T-6: La ciencia de la luz
- T-7: La vida de las estrellas
- T-8: Volcanes
- T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
- T-10: Misterios de la física cuántica \*
- T-11: Biología del envejecimiento \*
- T-12: La atmósfera
- T-13: Presente y futuro de los transportes
- T-14: Los recursos de las plantas
- T-15: Sistemas solares
- T-16: Calor y movimiento
- T-17: Inteligencia viva
- T-18: Epidemias
- T-19: Los orígenes de la humanidad \*
- T-20: La superficie terrestre
- T-21: Acústica musical
- T-22: Trastornos mentales
- T-23: Ideas del infinito
- T-24: Agua
- T-25: Las defensas del organismo
- T-26: El clima
- T-27: El color
- T-28: La consciencia \*
- T-29: A través del microscopio
- T-30: Dinosaurios
- T-31: Fenómenos cuánticos
- T-32: La conducta de los primates
- T-33: Presente y futuro del cosmos
- T-34: Semiconductores y superconductores
- T-35: Biodiversidad
- T-36: La información
- T-37: Civilizaciones antiguas
- T-38: Nueva genética
- T-39: Los cinco sentidos
- T-40: Einstein
- T-41: Ciencia medieval
- T-42: El corazón
- T-43: Fronteras de la física
- T-44: Evolución humana
- T-45: Cambio climático
- T-46: Memoria y aprendizaje
- T-47: Estrellas y galaxias
- T-48: Virus y bacterias
- T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
- T-50: Newton
- T-51: El tiempo \*
- T-52: El origen de la vida \*
- T-53: Planetas
- T-54: Darwin

- T-55: Riesgos naturales
- T-56: Instinto sexual
- T-57: El cerebro, hoy
- T-58: Galileo y su legado
- T-59: ¿Qué es un gen?
- T-60: Física y aplicaciones del láser
- T-61: Conservación de la biodiversidad
- T-62: Alzheimer
- T-63: Universo cuántico \*
- T-64: Lavoisier, la revolución química
- T-65: Biología marina
- T-66: La dieta humana: biología y cultura
- T-67: Energía y sostenibilidad
- T-68: La ciencia después de Alan Turing
- T-69: La ciencia de la longevidad
- T-70: Orígenes de la mente humana
- T-71: Retos de la agricultura
- T-72: Origen y evolución del universo
- T-73: El sida
- T-74: Taller y laboratorio
- T-75: El futuro de la energía (I)
- T-76: El futuro de la energía (II)
- T-77: El universo matemático de Martin Gardner
- T-78: Inteligencia animal
- T-79: Comprender el cáncer
- T-80: Grandes ideas de la física
- T-81: Epigenética

(\*) Disponible solo en formato digital



## MENTE y CEREBRO Cuadernos

Precio por ejemplar: 6,90 €

- Cuadernos 1: El cerebro
- Cuadernos 2: Emociones
- Cuadernos 3: Ilusiones
- Cuadernos 4: Las neuronas
- Cuadernos 5: Personalidad, desarrollo y conducta social
- Cuadernos 6: El mundo de los sentidos

- Cuadernos 7: El sueño
- Cuadernos 8: Neuroglía
- Cuadernos 9: La memoria
- Cuadernos 10: Adicciones
- Cuadernos 11: Lenguaje y comunicación





En tu quiosco

n.º 74/2015  
6,90 €

# MENTE y CEREBRO

INVESTIGACIÓN  
Y CIENCIA

MENTE y CEREBRO

## EL PODER DE LAS

O cómo nos dejamos manipular



SEPTIEMBRE/OCTUBRE 2015

- DEPRESIÓN**  
Beneficios de la terapia cognitivo-conductual
- NEUROLOGÍA**  
Alimentos para las neuronas
- PSICOLOGÍA**  
Autocontrol, el secreto del éxito
- NEUROCIENCIA**  
En el cerebro del programador



Para suscribirse:  
[www.investigacionyciencia.es](http://www.investigacionyciencia.es)  
Teléfono: 934 143 344  
[administracion@investigacionyciencia.es](mailto:administracion@investigacionyciencia.es)